

6. High-Dose Furosemide for Established ARF: A Prospective, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Multicenter Trial / F. Cantarovich, B. Rangoonwala, H. Lorenz [et al.] // Am. J. Kidney Dis. – 2004. – Vol. 44. – P. 402-409.
7. Erythropoietin attenuates renal injury in experimental acute renal failure ischaemic/reperfusion / E. Spandou, I. Tsouchnikas, G Karkavelas. [et al.] // Nephrol. Dial. Transplant. – 2006. – Vol. 21. – P. 330-336.
8. Delayed administration of darbepoetin or erythropoietin protects against ischemic acute renal injury and failure / D.W. Johnson, B. Pat, D.A. Vesey [et al.] // Kidney Int. – 2006. – Vol. 69. – P. 1806-1813.
9. Машковский М.Д. Лекарственные средства. – 16-е изд./ М.Д. Машковский – М.: Новая волна, 2012. – 1216 с.

## МОЖЛИВОСТІ МЕДИКАМЕНТОЗНОЇ НЕФРОПРОТЕКЦІЇ І ПРОФІЛАКТИКИ ГОСТРОЇ НИРКОВОЇ НЕДОСТАТНОСТІ

*С.Є. Хорошилов, А.В. Нікулін*

**Резюме.** На основі даних літератури проаналізовано сучасні методи фармакологічної нефропротекції при гострій нирковій недостатності. Зокрема, розглянуто результати застосування манітолу, петльових діуретиків (фуроземід і етакринова кислота), дофаміну, тиреоїдних гормонів, еритропоєтину та його пролонгованого аналога дарбепоєтину. Наведена власна схема консервативної нефропротективної терапії гострої ниркової недостатності. Зроблено висновок про те, що своєчасний медикаментозний вплив дозволяє знизити ступінь ниркового пошкодження або зовсім уникнути розвитку гострої ниркової недостатності.

**Ключові слова:** медикаментозна нефропротекція, гостра ниркова недостатність, консервативна терапія.

## CAPABILITIES OF MEDICAMENTAL NEPHROPROTECTION AND PREVENTION OF ACUTE KIDNEY FAILURE

*S.E. Khoroshilov, A.V. Nikulin*

**Abstract.** Modern methods of pharmacological nephroprotection of acute kidney failure based on literary data are analyzed. The results of the use of mannitol, loop diuretics (furosemide and ethacrynic acid), dopamine, thyroid hormones, erythropoietin and its prolonged form darbepoetin are considered, in particular, our own scheme of the conservative nephroprotective treatment of acute kidney failure is presented. It has been concluded that a modern medicament influence makes it possible to decrease the damage rate of the kidneys or completely avoid the development of acute kidney failure.

**Key words:** medicamental nephroprotection, acute kidney failure, conservative therapy.

RI of General Resuscitation Science Named after V.A. Negovsky of RAMS Chief Military Hospital Named after Acad. N.N. Burdenko, Ministry of Defence of Russia (Moscow, Russian Federation)

Рецензент – проф. І.І. Заморський

Buk. Med. Herald. – 2012. – Vol. 16, № 3 (63), part. 2. – P. 31-35

Надійшла до редакції 30.08.2012 року

© С.Є. Хорошилов, А.В. Нікулін, 2012

УДК 612.460:615-015

*С.Ю. Штрыголь, О.В. Товчига, О.О. Койро, Е.Г. Щёкина,  
В.С. Штрыголь, Е.В. Бондарев, Н.А. Домар*

## НОВЫЕ ПЕРСПЕКТИВЫ НЕФРОПРОТЕКЦИИ

Национальный фармацевтический университет, г. Харьков, Украина

**Резюме.** Обобщен опыт экспериментального исследования нефропротекторной активности препаратов разных групп. Обсуждаются их механизмы действия, сопутствующие свойства и перспективы применения.

**Ключевые слова:** нефропротекция.

**Введение.** Острая почечная недостаточность (ОПН) является угрожающим жизни состоянием. Хронический патологический процесс в почках часто имеет необратимый характер безотносительно нозологической формы, что отражено в тер-

мине «хроническая болезнь почек» (ХБП). Закономерна потребность в интегральном нефропротекторном вмешательстве – первичной и вторичной профилактике заболеваний почек, ослаблении действия нефротоксинов, в т.ч. лекарств и

© С.Ю. Штрыголь, О.В. Товчига, О.О. Койро, Е.Г. Щёкина, В.С. Штрыголь, Е.В. Бондарев, Н.А. Домар, 2012

неблагоприятных средовых влияний. Однако нефропротекторы не выделены в классификациях лекарств, в т.ч. АТС. Информация о нефропротекторной активности отдельных препаратов часто фрагментарна, имеет разную степень доказательности и далеко не всегда внедряется в практику.

**Цель исследования.** Обобщение многолетнего опыта экспериментальных исследований известных и потенциальных нефропротекторов на различных экспериментальных моделях.

**Материал и методы.** Опыты на крысах и мышцах (ишемическая, миоглобинурическая, этиленгликолевая модели ОПН, модели гентамициновой и диабетической нефропатии, острого общего охлаждения, церебральной ишемии) с исследованием выделительной функции почек (ВФП) – скорости клубочковой фильтрации (СКФ) и реабсорбции в условиях водного диуреза и при спонтанном мочеотделении, показателей азотистого обмена и прооксидантно-антиоксидантного статуса.

**Результаты исследования и их обсуждение.** Нефропротекторная активность политропных метаболических препаратов, влияющих на типовые механизмы повреждения клетки, в значительной мере ожидаема. Доказана эффективность мексидола (50-100 мг/кг) на моделях ишемической, миоглобинурической, этиленгликолевой ОПН, гентамициновой нефропатии [8], что подтверждено данными [7]. Это обосновывает расширение сферы применения мексидола. Механизм основан на поддержании почечного кровотока и СКФ, снижении протеинурии, азотемии, антиоксидантных влияниях [7, 8, 11]. Аналогичный эффект оказывает новое соединение с полимодальным действием – спироциклическое производное оксиндола (4,3'-спиро[(2-амино-3-циано-4,5-дигидропирано[3,2-С]-хромен-5-он)-5-метил-2'-оксиндол, 5 мг/кг) на модели ишемической ОПН у крыс [11].

В патогенезе ОПН и ХБП участвуют провоспалительные цитокины. Рекомбинантный антагонист рецепторов интерлейкина-1 (АРИЛ-1) при ишемической (но не этиленгликолевой) ОПН в дозе 3 мг/кг снижает раннюю летальность и сохраняет ВФП, уменьшает отек почек, печени, головного мозга. АРИЛ-1 из-за белковой природы и иммунотропного действия может отрицательно влиять на почки интактных крыс, но этот эффект обратим [4].

На глицероловой модели ОПН проявляет нефропротекторные свойства кровезаменитель с газотранспортными и мембраностабилизирующими свойствами перфторан (5 мл/кг внутривенно). Имея умеренное мочегонное действие, он в полиурической стадии ОПН нормализует диурез и питьевую активность, увеличивает СКФ и канальцевую реабсорбцию, снижает креатининемию и протеинурию, повышает выживаемость [1].

Экстракт гинкго (билобил, 2 мг/кг) увеличивает почечный кровоток и диурез, снижает проте-

инурию при ишемической и глицероловой ОПН, проявляя антиоксидантные свойства [6]. Нефропротекторный эффект биллобила подтвержден у детей с хроническим пиелонефритом.

Перспективное отечественное лекарственное растение с обширной сырьевой базой – съезд обыкновенная. Ее экстракт (1 г/кг) оказывает защитный эффект на 4 моделях поражения почек, не уступая хофитолу либо превосходя его. Экстракт съезды предотвращает анурию и сдерживает полиурию в динамике ОПН, противодействует протеинурии и гиперазотемии [10]. Проводится поиск активных компонентов экстракта и выяснение его фармакодинамики (доказаны гепатопротекторные свойства [5]). Леспенефрил и хофитол неэффективны при ишемической ОПН, однако на модели миоглобинурической ОПН хофитол проявляет защитные свойства. Корвитин и леспенефрил, в отличие от хофитола и экстракта съезды, не снижают общую летальность мышей с этиленгликолевой ОПН [10]. Но на модели миоглобинурической ОПН корвитин эффективен, что согласуется с данными [3]. На модели острого общего охлаждения у препаратов кверцетина (корвитина, липофлавона) и глюкозамина выявлен защитный эффект на ВФП [2], ценный для потенциальных фригопротекторов.

Оригинальный противодиабетический препарат диакамф – ( $\pm$ )-дис-3-(2'-бензимидазоллил)-1,2,2-триметилциклопен-танкарбоновая кислота – превосходит эналаприлат как нефропротектор на модели диабетической нефропатии, но не эффективен при поражении почек другой этиологии [12].

Изучены ренальные эффекты церебропротекторов при ишемии головного мозга. Церебролизин, инстенон и пирацетам, но не кавинтон улучшают сниженное кровоснабжение почек и проявляют диуретические свойства, что важно для их противоотечного действия на головной мозг [9].

### Вывод

В эксперименте установлена нефропротекторная активность ряда антигипоксантов и антиоксидантов (мексидол, новое спироциклическое производное оксиндола, перфторан), фитопрепаратов (билобил, экстракт съезды и его компоненты, леспенефрил, хофитол), корвитина, липофлавона, антицитокиновых препаратов (АРИЛ-1), диакамфа. Выявлены ренальные эффекты ряда церебропротекторов и их роль в защите головного мозга.

**Перспективы дальнейших исследований.** Дальнейшее изучение механизмов действия и фармакодинамики нефропротекторов, выявление основных действующих веществ препаратов растительного происхождения.

### Литература

1. Борисова И.В. Влияние перфторана на выделительную функцию и кровоснабжение почек у крыс на модели почечной недостаточности / И.В. Борисова, С.Ю. Штрыголь // Нефрология. – 2003. – Т. 7, прил. 1. – С. 152-153.

2. Вплив фригопротекторів на стан видільної функції нирок мишей після гострого загального охолодження / Н.А. Домар, Є.В. Бондарев, С.Ю. Штриголь [та ін.] // Фармац. ж. – 2011. – № 6. – С. 49-55.
3. Горошко О.М. Лікувальні властивості ліпофлавонолу і корвітину при експериментальній гострій нирковій недостатності: автореф. дис. на здобуття наук. ступ. канд. фарм. наук: спец. 14.03.05 "Фармакологія" / О.М. Горошко. – Х., 2009. – 20 с.
4. Інноваційні перспективи використання рекомбінантного антагоніста рецепторів інтерлейкіну-1 (АІЛІ-1) в якості нефропротектора / К.Г. Щокіна, С.Ю. Штриголь, С.М. Дроговоз, О.В. Товчига. – Інф. лист. – К., 2011. – 4 с.
5. Койро О.О. Експериментальне обґрунтування застосування екстракту яглиці звичайної при сполучному токсичному ураженні печінки та нирок / О.О. Койро, О.В. Товчига, С.Ю. Штриголь // Укр. біофармац. ж. – 2011. – № 2 (13). – С. 24-28.
6. Назаренко М.Е. Эффективность стандартизованного экстракта *Ginkgo biloba* (билобила) при почечной недостаточности в эксперименте: автореф. дис. на соиск. науч. степ. канд. мед. наук: спец. 14.00.25 "Фармакология, клиническая фармакология" / М.Е. Назаренко. – Курск, 2004. – 20 с.
7. Пасевич С.П. Перебіг гострої ниркової недостатності за умов екзогенної гіпоксії: автореф. дис. на здобуття наук. ступеня канд. мед. наук: спец. 14.03.04 "Патологічна фізіологія" / С.П. Пасевич. – Чернівці, 2010. – 20 с.
8. Патент на винахід 87889, Україна, МПК (2009) А61К 31/4425, А61Р 13/12 (2009.01) Застосування мексидолу як нефропротекторного засобу / Аракелян Н.Г., Штриголь С.Ю. – № а200708434; заявл. 23.07.2007; опубл. 25.08.2009. – Бюл. № 16. – 4 с.
9. Садин А.В. Модуляция солевым режимом цереброваскулярных и ренальных эффектов средств, применяемых при нарушении мозгового кровообращения: автореф. дис. на соиск. науч. степ. канд. мед. наук: спец. 14.00.25 "Фармакология, клиническая фармакология" / А.В. Садин. – Курск, 2003. – 20 с.
10. Товчига О.В. Дослідження сечогінної, нефропротекторної, гіпоурикемічної дії яглиці звичайної (*Aegorodium podagraria* L.) як основа для створення лікарських засобів: автореф. дис. на здобуття наук. ступ. канд. фарм. наук: спец. 14.03.05 "Фармакологія" / О.В. Товчига. – Х., 2009. – 21 с.
11. Цубанова Н.А. Нefропротекторні властивості спіроциклічного похідного оксіндолу на моделі ішемічної гострої ниркової недостатності / Н.А. Цубанова, С.Ю. Штриголь // Фармаком. – 2011. – № 3. – С. 65-68.
12. Штриголь В.С. Нefропротекторные свойства диакамфа на модели аллоксанового сахарного диабета у мышей / В.С. Штриголь, О.В. Товчига, С.И. Мерзлякин // Ж. клін. та лаб. мед. – 2009. – Т. 4, № 2. – С. 101-104.

### НОВІ ПЕРСПЕКТИВИ НЕФРОПРОТЕКЦІЇ

*С.Ю. Штриголь, О.В. Товчига, О.О. Койро, К.Г. Щокіна,  
В.С. Штриголь, Є.В. Бондарев, Н.А. Домар*

**Резюме.** Узагальнено досвід експериментального дослідження нефропротекторної активності препаратів різних груп. Обговорюються їхні механізми дії, супутні властивості та перспективи застосування.

**Ключові слова:** нефропротекція.

### NEW PERSPECTIVES OF NEPHROPROTECTION

*S. Yu. Shtrygol', O. V. Tovchiga, O. O. Koyro, K. G. Shchekina,  
V. S. Shtrygol', E. V. Bondarev, N. A. Domar*

**Abstract.** The experience of an experimental research of the nephroprotective activity of medical agents of different groups is generalized. The mechanisms of their action, their concomitant properties as well as perspectives of their use are discussed.

**Key words:** nephroprotection.

National University of Pharmacy (Kharkiv, Ukraine)

Рецензент – проф. І.І. Заморський

Buk. Med. Herald. – 2012. – Vol. 16, № 3 (63), part. 2. – P. 35-37

Надійшла до редакції 12.07.2012 року