

ФАРМАКОЛОГИЯ ВЫДЕЛИТЕЛЬНОЙ СИСТЕМЫ

НЕФРОПРОТЕКТОРНЫЕ СВОЙСТВА СОЕДИНЕНИЯ РУ-63 ПРИ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЙ ОСТРОЙ ПОЧЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ В УСЛОВИЯХ ГИПЕРГРАВИТАЦИИ

Е. Н. Зайцева¹, А. В. Дубицев¹, Д. С. Яковлев², В. А. Анисимова³

В экспериментах на белых крысах найдена диуретическая доза соединения РУ-63, которая составила 1 мг/кг. Выявлено нарастание диуретического и салуретического эффекта данного соединения на фоне воздействия гравитационного фактора. Установлено, что блокатор 5-НТ₃-рецепторов РУ-63 (1 мг/кг подкожно) при ежедневном введении на фоне ГВ (3 g в направлении вектора центробежного ускорения к почкам животного) в условиях развития ишемической острой почечной недостаточности на 3 сут эксперимента повышал экскреторную функцию почек, скорость клубочковой фильтрации, креатининурез (в среднем на 180 %, $p < 0,05$), понижал креатининемию, мочевую экскрецию белка, лактатдегидрогеназы, γ -глутамилтрансферазы (в среднем на 49 %, $p < 0,05$) в сравнении с нелеченым контролем. В аналогичных условиях диуретик гидрохлоротиазид (в дозе 20 мг/кг внутривенно) обладал более выраженным (на 358 %, $p < 0,05$), чем у РУ-63, креатининуретическим действием.

Ключевые слова: РУ-63; гидрохлоротиазид; гравитационное воздействие; острая почечная недостаточность; экскреторная функция почек; крысы.

ВВЕДЕНИЕ

В современном мире прогрессивно возрастает число пациентов с почечной патологией. Наиболее опасным и непредсказуемым заболеванием мочевыделительной системы является острая почечная недостаточность (ОПН). Ишемия при этом часто бывает одной из причин развития ОПН. Следует отметить, что, несмотря на проводимое лечение, смертность от ОПН в среднем составляет 50 – 80 % [3].

В поисках решения данной проблемы сотрудниками кафедры фармакологии Самарского государственного медицинского университета (основное научное направление – фармакология почек) создана экспериментальная модель ишемической ОПН [6]. Разработан новый эффективный метод стимуляции выделительной функции почек путем применения гравитационного воздействия [4]. Кроме того, изучен ряд экспериментальных средств природного и синтетического происхождения на наличие нефропротекторных свойств в условиях нормогравитации и гипергравитации [5, 11 – 14]. Одним из синтетических экспериментальных средств, обладающих диуретическими и нефро-

протекторными свойствами, является блокатор серотониновых 5-НТ₃-рецепторов – РУ-63.

Цель исследования – изучение влияния соединения РУ-63 на выделительную функцию почек крыс в норме и при ОПН на фоне гравитационного воздействия (ГВ).

МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

В работе проведено экспериментальное исследование влияния производного бензимидазола РУ-63 (гидробромид 9-(2-диэтиламиноэтил)-2-фенилимидазо-[1,2-*a*]бензимидазола), синтезированного в НИИ Физической и органической химии ЮФУ, на экскреторную функцию почек крыс [1]. Эксперименты проведены на 290 крысах-альбиносах массой 200 – 220 г (виварий ИЭМБ ГБОУ ВПО СамГМУ Минздрава России) с соблюдением положений Европейской конвенции о защите позвоночных животных, используемых для экспериментов или в научных целях (Страсбург, 02.01.1991 г). Лабораторные животные содержались в виварии на стандартном корме при свободном доступе к воде. Всего было поставлено 4 серии экспериментов, в том числе 3 – с использованием центрифуги ультратонкого радиуса [8]. В качестве препарата сравнения был взят диуретик гидрохлоротиазид (таблетки, “Sanofi-Aventis”, Венгрия) в терапевтической дозе 20 мг/кг. Изучение влияния соединения РУ-63 на выделительную функцию почек в обычных условиях проводили стандартным методом [2]. Соединение РУ-63 исследовали в следующих дозах: 0,1 мг/кг

¹ ГБОУ ВПО Самарский государственный медицинский университет МЗ РФ, Россия, 443099, Самара, ул. Чапаевская, 89.

² НИИ фармакологии ВолгГМУ, Волгоград, Россия, 400131, пл. Павших борцов, 1.

³ НИИ Физической и органической химии Южного федерального университета, Россия, 344090, Ростов-на-Дону, пр. Стачки, 194/2.

(0,002 % раствор), 0,2 мг/кг (0,004 % раствор), 1 мг/кг (0,02 % раствор) и 10 мг/кг (0,2 % раствор). Так как грызуны являются сухоядными и малопотребляющими жидкость, то диуретическую активность лекарственных средств на них определяли при помощи специальной методики водного диуреза. Все животные за день до эксперимента получали однократно внутрижелудочно водную нагрузку в объеме 3 % от массы тела (при допустимой 2 – 5 % водной нагрузке). В день эксперимента животные контрольных и опытных групп получали повторно аналогичную водную нагрузку при помощи специального устройства, после чего опытным животным подкожно вводили экспериментальный препарат РУ-63, а контрольным – 0,9 % раствор натрия хлорида в эквивалентном объеме [7]. Для оценки диуретической активности данного соединения определяли такие суточные показатели, как диурез, натрийурез, калийурез и креатининурез.

Опыты по определению влияния соединения РУ-63 на экскреторную функцию почек на фоне ГВ проводились по оригинальной методике, разработанной на кафедре фармакологии Самарского государственного медицинского университета, с использованием центрифуги ультракороткого радиуса [8]. Животные контрольной и опытной групп получали внутрижелудочно 5 % водную нагрузку (максимальную, так как не получали предварительной водной нагрузки с целью предупреждения потерь мочи во время сеанса ГВ) и подкожно экспериментальный препарат РУ-63 в дозе 1 мг/кг, животные опытной группы дополнительно подвергались ГВ 3 г в направлении вектора центробежного ускорения к почкам животного в течение 10 мин, после чего помещались в обменные клетки для сбора мочи. Определяли почасовой (1-, 2-, 3-, 21-часовой период) диурез, натрийурез и калийурез (методом пламенной фотометрии на ПАЖ-1), креатининурез (фотоэлектроколориметрически на КФК-3) [2, 4].

Нефропротекторные свойства соединения РУ-63, ГВ и их комбинации исследовались в хронических опытах с моделированием ишемической ОПН [6]. Ишемическая модель ОПН была создана путем удаления левой почки у наркотизированного животного с использованием специальных устройств, последующим пережатием сосудистой ножки единственной почки сосудистым зажимом на 1,5 ч, по истечении ко-

торого зажим с ножки удаляли, разрез ушивали послойно [9].

Экспериментальные животные были разделены на 5 групп. Эксперимент длился 7 дней. Интактным ($n = 10$) и контрольным животным (нелеченая группа с ОПН, $n = 20$) ежедневно проводили водную нагрузку в объеме 3 % (так как введение осуществлялось ежедневно в течение 7 дней, и организм крыс был достаточно наводнен) от массы тела животного при помощи внутрижелудочного зонда в строго определенное время [7]. Первой опытной группой (РУ-63, $n = 20$) вводилось подкожно соединение РУ-63 в дозе 1 мг/кг на фоне идентичной водной нагрузки. Вторая опытная группа (гравитационное лечение, $n = 20$) получала водную нагрузку, размещалась на центрифуге ультракороткого радиуса и подвергалась ГВ 3 г в течение 10 мин в направлении вектора центробежного ускорения к почкам животного. Третья опытная группа (комбинированное лечение, $n = 20$) получала подкожно соединение РУ-63 в аналогичной дозе и подвергалась вышеуказанному ГВ. Аналогичная серия экспериментов проведена и с препаратом сравнения гидрохлоротиазидом.

Водной нагрузке в объеме 3 % от массы тела подвергали здоровых животных при исследовании диуретической активности экспериментального вещества РУ-63, а также крысам с ОПН. Водная нагрузка 5 % использовалась только в серии по изучению влияния РУ-63 на выделительную функцию почек крыс на фоне гипергравитации.

На 1, 3 и 7 сут животных помещали в обменные клетки на 24 ч, по истечении которых пробы мочи и крови собирали и исследовали [10]. Натрийурез и калийурез определяли методом пламенной фотометрии. Скорость клубочковой фильтрации (СКФ) оценивали по клиренсу эндогенного креатинина. Концентрацию креатинина в моче и плазме крови регистрировали колориметрическим методом на автоматическом биохимическом анализаторе ILab 650. Белок в моче определяли фотометрическим методом в реакции с сульфосалициловой кислотой, лактатдегидрогеназу (ЛДГ) и γ -глутамилтрансферазу (γ -ГГТ) в моче – кинетическим методом, мочевины мочи и плазмы крови – ферментативным (уреазным) методом на UniCelDxC 600 SynchronClinicalSystem. Необходимые показатели рассчитывали, используя общепринятые формулы [2, 15]. Результаты обрабатывали статистически при помощи

Таблица 1. Влияние подкожного введения блокатора 5-НТ₃-рецепторов РУ-63 в дозе 1 мг/кг на суточную экскреторную функцию почек интактных крыс ($M \pm m$, $n = 10$)

Показатель	Контроль	РУ-63	Опыт/Контроль
Диурез, мл/сут	1,88 ± 0,19	2,76 ± 0,23*	$p = 0,009$
Экскреция натрия, мкмоль/сут	443,73 ± 32,32	685,10 ± 69,60*	$p = 0,006$
Экскреция калия, мкмоль/сут	77,96 ± 9,19	135,44 ± 11,44*	$p = 0,001$
Экскреция креатинина, мг/сут	1,40 ± 0,14	1,83 ± 0,17	$p = 0,065$

Здесь и далее: * $p < 0,05$ – достоверность отличий данных опытной и контрольной группы.

программ Microsoft Excel 2010 “Пакет анализа” и Statistica 8.0 с использованием критерия Манна – Уитни.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

В ходе изучения эффекта соединения РУ-63 в разных дозах на экскреторную функцию почек крыс было установлено, что подкожное введение экспериментального препарата в дозах 0,1, 0,2 и 10 мг/кг не привело к достоверным изменениям показателей выделительной функции почек. Однако в дозе 1 мг/кг соединение РУ-63 оказалось эффективным и способствовало росту диуреза на 47 %, натрийуреза – на 54 % и калийуреза – на 74 %, креатининуризу при этом не возростал (табл. 1).

Для многих лекарственных веществ с диуретической активностью свойственна волнообразная зависимость диуретической реакции от дозы введенного вещества. Как правило, при подборе диуретической дозы лекарственного вещества экспериментальным путем идут от малой дозы к большей с различным шагом. При этом чаще всего в малых дозах они способствуют развитию диуретической реакции, а в больших – антидиуретической. В случае с РУ-63 это можно объяснить серотонинергическими влияниями на транспортные процессы в почечных канальцах нефронов [16].

В свою очередь, препарат сравнения гидрохлоротиазид в дозе 20 мг/кг при внутрижелудочном введе-

нии на фоне 3 % водной нагрузки оказывал на выделительную функцию почек белых лабораторных крыс следующее действие: достоверно увеличивал выведение воды – на 40 %, натрия – на 54 %, калия – на 55 %, по сравнению с контролем за 24 ч эксперимента (табл. 2).

Таким образом, соединение РУ-63 в дозе 1 мг/кг при подкожном введении стимулирует диурез и салуризу здоровых крыс в среднем на 53 %, $p < 0,05$, в течение 24 ч эксперимента относительно водного контроля аналогично гидрохлоротиазиду в дозе 20 мг/кг, введенному внутрижелудочно.

Вторая серия экспериментов была проведена на здоровых животных с использованием центрифуги ультракраткого радиуса. В опытах по изучению действия соединения РУ-63 в диуретической дозе 1 мг/кг на экскреторную функцию почек на фоне ГВ 3 г в направлении вектора центробежного ускорения к почкам животного получены следующие данные: к 1 ч эксперимента в опытной группе отмечалось значительное увеличение диуреза – на 51 %, натрийуреза – на 60 %, калийуреза – на 46 %, креатининуризу при этом изменялся недостоверно относительно изолированного действия препарата (табл. 3). По-видимому, в условиях гипергравитации экспериментальный препарат РУ-63 влияет только на канальцевый аппарат почек, как и в условиях нормогравитации. Однако действие

Таблица 2. Влияние внутрижелудочного введения гидрохлоротиазида в дозе 20 мг/кг на суточную экскреторную функцию почек интактных крыс ($M \pm m$, $n = 10$)

Показатель	Контроль	Гидрохлоротиазид	Опыт/Контроль
Диурез, мл/сут	2,73 ± 0,17	3,83 ± 0,22*	$p = 0,001$
Экскреция натрия, мкмоль/сут	462,88 ± 52,16	711,31 ± 90,84*	$p = 0,029$
Экскреция калия, мкмоль/сут	155,86 ± 20,70	241,60 ± 19,26*	$p = 0,007$
Экскреция креатинина, мг/сут	5,27 ± 0,55	6,85 ± 0,59	$p = 0,066$

Таблица 3. Влияние подкожного введения блокатора серотониновых 5-НТ₃-рецепторов РУ-63 в дозе 1 мг/кг на фоне ГВ 3 г в направлении вектора центробежного ускорения к почкам животного на выделительную функцию почек крыс ($M \pm m$, $n = 10$)

Время, ч	Контроль/ Опыт	Диурез, мл	Экскреция		
			натрия, мкмоль	калия, мкмоль	креатинина, мг
1	К	0,49 ± 0,03	30,42 ± 5,20	10,35 ± 1,70	0,96 ± 0,14
	О	0,74 ± 0,07*	48,75 ± 6,24*	15,12 ± 1,30*	0,66 ± 0,24
	О/К	$p = 0,004$	$p = 0,037$	$p = 0,039$	$p = 0,287$
2	К	0,45 ± 0,05	50,63 ± 13,26	18,10 ± 5,00	1,94 ± 0,39
	О	0,46 ± 0,05	45,79 ± 5,41	18,00 ± 3,44	1,23 ± 0,17
	О/К	$p = 0,926$	$p = 0,739$	$p = 0,987$	$p = 0,112$
3	К	1,00 ± 0,09	82,14 ± 12,81	33,12 ± 5,12	2,39 ± 0,56
	О	0,50 ± 0,04*	42,89 ± 4,54*	13,49 ± 1,94*	1,19 ± 0,26
	О/К	$p = 0,000$	$p = 0,010$	$p = 0,002$	$p = 0,065$
21	К	1,05 ± 0,07	145,81 ± 22,47	64,60 ± 10,79	4,82 ± 0,67
	О	1,68 ± 0,10*	225,80 ± 15,41*	111,68 ± 11,21*	7,47 ± 0,67*
	О/К	$p = 0,000$	$p = 0,009$	$p = 0,007$	$p = 0,042$

* $p < 0,05$ – достоверность отличий данных опытной группы (РУ-63 + ГВ) от контрольной группы (РУ-63).

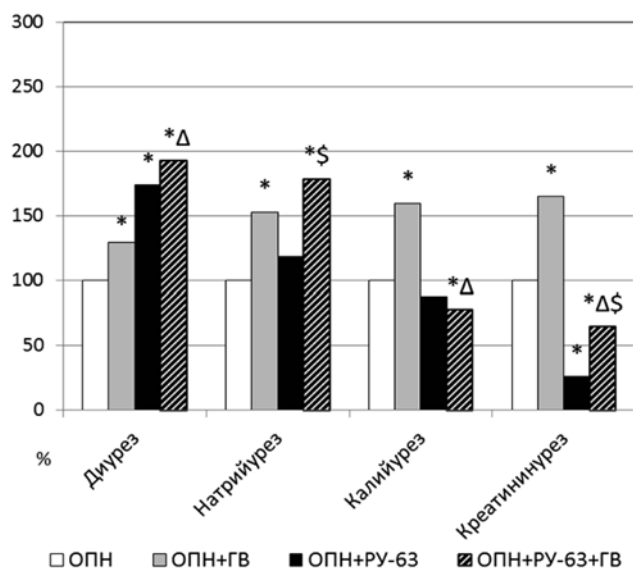


Рис. 1. Влияние блокатора 5-НТ₃-рецепторов РУ-63, ГВ и их комбинации (РУ-63 + ГВ) на выделительную функцию почек крыс с постишемической ОПН в 1 сут послеоперационного периода.

Здесь и на рис. 2 – 6: * $p < 0,05$ – достоверность отличий данных опытной группы от группы с нелеченой ОПН; Δ – достоверность отличий данных группы от группы с ОПН, леченной ГВ; § – достоверность отличий данных групп от группы с ОПН, леченной РУ-63.

препарата на фоне гипергравитации на выделительную функцию почек достоверно сильнее его действия в условиях нормогравитации. Во 2 ч опыта показатели экскреторной функции почек опытных крыс достоверно не отличались от показателей крыс контрольной группы.

В 3 ч опытного периода у крыс в гравитационной группе отмечалось компенсаторное снижение диуреза – на 50 %, натрийуреза – на 48 %, и калийуреза – на 59 % в сравнении с изолированным действием препа-

рата. Примечательно, что к концу эксперимента, спустя 21 ч, анализируемые показатели экскреторной функции почек опытных животных достигали максимальных значений: почечная экскреция воды повысилась – на 60 %, натрия – на 55 %, калия – на 73 %, креатинина – на 55 % относительно контроля. Следовательно, соединение РУ-63 в условиях гипергравитации в 1 ч и в конце 21-часового периода проявляет более выраженные диуретические и салуретические свойства, чем в условиях нормогравитации, кроме того, в конце эксперимента он способствует стимуляции клубочкового аппарата почек (судя по экскреции креатинина).

В то же время гидрохлортиазид в дозе 20 мг/кг, введенный непосредственно перед началом ГВ 3 г в направлении вектора центробежного ускорения к почкам животного, приводил к достоверному росту диуреза – на 64 %, натрийуреза – на 97 % и креатининуреза – на 104 % в сравнении с изолированным действием гидрохлортиазида только на заключительном этапе исследования к 21 ч эксперимента (табл. 4). Таким образом, гидрохлортиазид на фоне гипергравитации стимулирует выделительную функцию почек как за счет снижения канальцевой реабсорбции, так и за счет повышения клубочковой фильтрации, в отличие от действия препарата в условиях нормогравитации.

Заключительная серия экспериментов проводилась на животных с экспериментальной ОПН. Формирование ишемической ОПН подтверждали следующие изменения показателей функционального состояния почек: у животных снижался диурез, возрастал уровень креатинина крови и мочи, снижалась СКФ, нарастала протеинурия. В 1 сут постишемического периода метод изолированного ГВ в режиме 3 г в течение 10 мин на фоне 3 % водной нагрузки способствовал возрастанию следующих параметров выделительной функции почек: диуреза – на 30 %, натрийуреза – на 53 %, ка-

Таблица 4. Влияние внутрижелудочного введения гидрохлортиазида в дозе 20 мг/кг на фоне ГВ 3 г в направлении вектора центробежного ускорения к почкам животного на выделительную функцию почек крыс ($M \pm m$, $n = 10$)

Время, ч	Контроль/ Опыт	Диурез, мл	Экскреция		
			натрия, мкмоль	калия, мкмоль	креатинина, мг
1	К	1,53 ± 0,20	199,41 ± 32,76	138,74 ± 16,74	2,92 ± 0,38
	О	1,23 ± 0,19	174,94 ± 30,73	82,17 ± 9,09*	4,12 ± 0,74
	О/К	$p = 0,281$	$p = 0,593$	$p = 0,008$	$p = 0,165$
2	К	1,30 ± 0,09	161,77 ± 19,82	77,41 ± 14,57	3,61 ± 0,58
	О	1,31 ± 0,13	129,93 ± 16,16	114,81 ± 16,67	4,41 ± 0,52
	О/К	$p = 0,950$	$p = 0,229$	$p = 0,108$	$p = 0,323$
3	К	0,24 ± 0,06	40,92 ± 8,82	19,92 ± 4,63	0,80 ± 0,18
	О	0,42 ± 0,15	61,32 ± 30,08	42,98 ± 15,39	1,73 ± 0,59
	О/К	$p = 0,299$	$p = 0,562$	$p = 0,225$	$p = 0,206$
21	К	0,33 ± 0,05	72,64 ± 16,99	51,25 ± 9,67	2,20 ± 0,38
	О	0,54 ± 0,05*	142,96 ± 14,46*	75,76 ± 10,28	4,48 ± 0,46*
	О/К	$p = 0,010$	$p = 0,006$	$p = 0,100$	$p = 0,001$

* $p < 0,05$ – достоверность отличий данных опытной группы (гидрохлортиазид + ГВ) от контрольной группы (гидрохлортиазид).

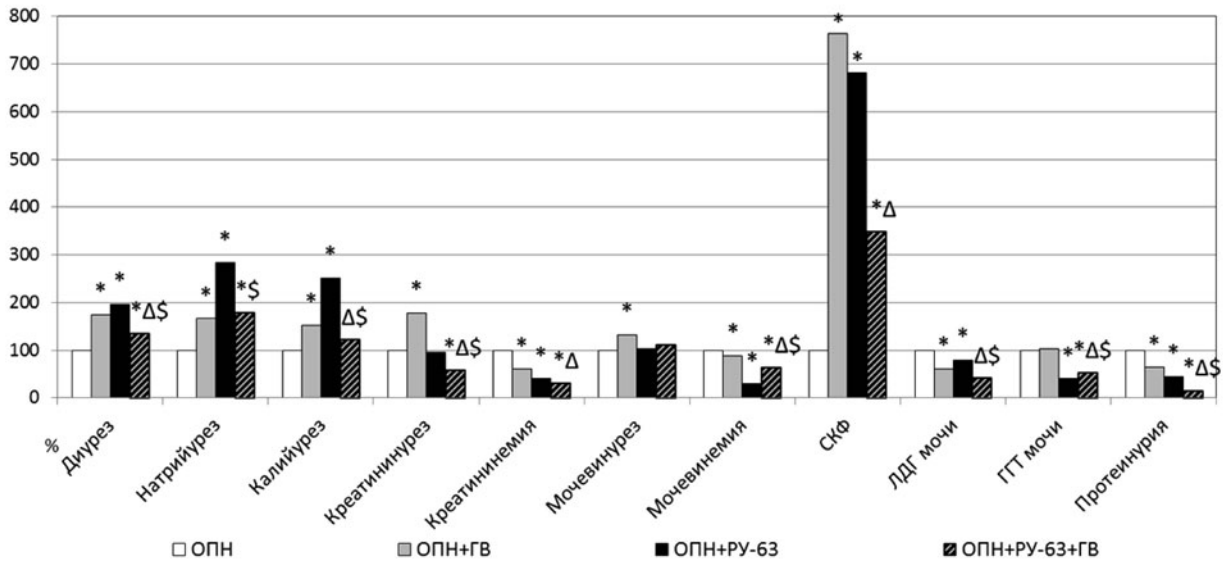


Рис. 2. Влияние блокатора 5-НТ₃-рецепторов РУ-63, ГВ и их комбинации (РУ-63 + ГВ) на выделительную функцию почек крыс с постишемической ОПН на 3 сут послеоперационного периода.

лийуреза – на 60 % и креатининуриза – на 65 % относительно показателей контроля (рис. 1). Параллельно РУ-63, введенный подкожно в дозе 1 мг/кг на фоне аналогичной водной нагрузки, вызывал увеличение почечной экскреции воды на 74 % и снижение креатининуриза на 74 % в сравнении с контролем. В то же время у животных, получавших комбинированное лечение РУ-63 и гипергравитацией, значительно возрастал диурез – на 93 % и натрийурез – на 79 %, снижались калийурез – на 22 % и креатининуриза – на 35 %. Следует также отметить, что при комбинированном лечении ОПН препаратом РУ-63 и гипергравитацией почечная экскреция воды была выше (на 48 %), а калия

(на 51 %) и креатинина (на 60 %) – ниже относительно результатов изолированного ГВ. Однако комбинированная терапия в сравнении с изолированным действием препарата оказалась более эффективной, так как достоверно повышала натрийурез (на 50 %) и креатининуриза (на 152 %).

На 3 сут эксперимента метод изолированного ГВ также способствовал значительному возрастанию параметров экскреторной функции почек крыс: диуреза – на 75 %, натрийуреза – на 66 %, калийуреза – на 52 %, креатининуриза – на 178 %, мочевиноуреза – на 32 %, СКФ – на 665 %; а также снижению мочевой экскреции ЛДГ – на 39 %, белка – на 36 %, мочевино-

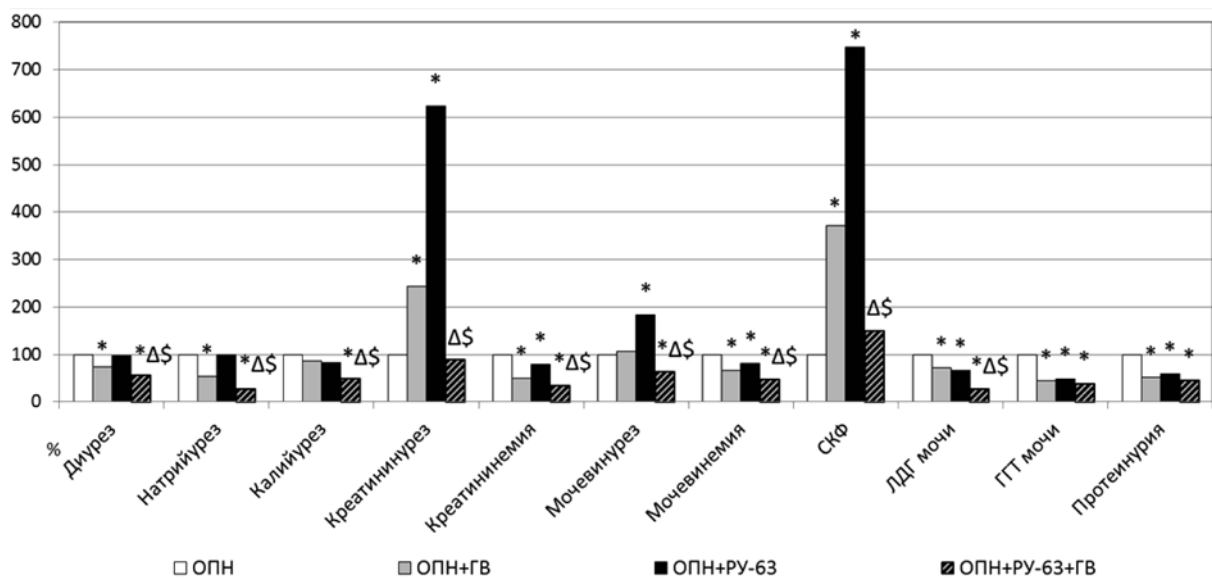


Рис. 3. Влияние блокатора 5-НТ₃-рецепторов РУ-63, ГВ и их комбинации (РУ-63 + ГВ) на выделительную функцию почек крыс с постишемической ОПН на 7 сут послеоперационного периода.

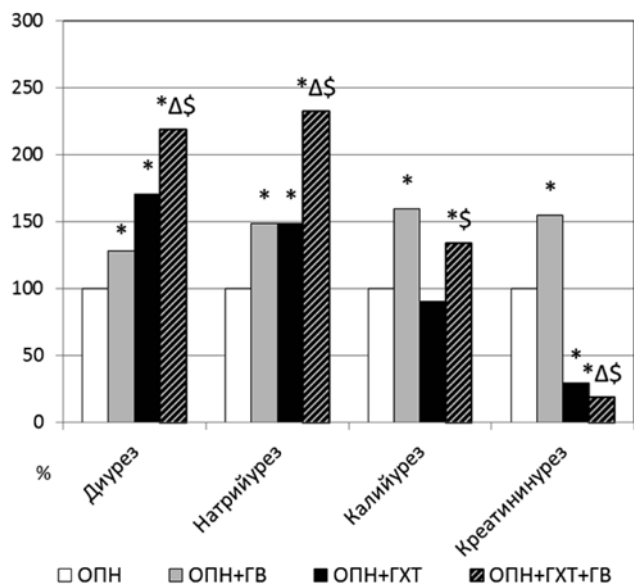


Рис. 4. Влияние гидрохлортиазида, ГВ и их комбинации (гидрохлортиазид + ГВ) на выделительную функцию почек крыс с постшемической ОПН в 1 сут послеоперационного периода.

мии – на 12 % и креатининемии – на 40 % в сравнении с контролем (рис. 2). Соединение РУ-63 вызывало резкое увеличение почечной экскреции воды – на 96 %, натрия – на 183 %, калия – на 151 % и повышало СКФ – на 582 % относительно нелеченого контроля, снижало уровень мочевой экскреции ЛДГ – на 21 %, ГГТ – на 60 %, белка – на 55 %, мочевины – на 71 % и креатининемии – на 60 %. Животные, получавшие РУ-63 и гипергравитацию, имели умеренно повышенный диурез – на 35 %, натрийурез – на 79 % и СКФ – на 249 %; при этом была снижена почечная экскреция креатинина – на 42 %, ЛДГ – на 59 %, ГГТ – на 48 %, белка – на 85 %, мочевины – на 37 % и креатинине-

мия – на 70 %. Кроме того, при комбинированном применении РУ-63 и гипергравитации почечная экскреция воды (на 23 %), калия (на 20 %), креатинина (на 79 %), ЛДГ (на 33 %), ГГТ (на 49 %), белка (на 76 %), СКФ (на 54 %), мочевины (на 29 %) и креатининемии (на 50 %) были ниже относительно результатов при изолированном ГВ; в сравнении же с изолированным действием препарата комбинированное воздействие увеличивало мочевую экскрецию воды (на 31 %), ГГТ (на 32 %), мочевины (на 118 %), а почечную экскрецию натрия (на 37 %), калия (на 51 %), креатинина (на 39 %), ЛДГ (на 47 %) и белка (на 67 %) снижало.

На 7 сут эксперимента в контрольной группе животных отмечалась полиурия, на фоне этого изолированное ГВ способствовало снижению диуреза – на 27 %, натрийуреза – на 46 %, ЛДГ – на 29 %, ГГТ – на 56 %, белка – на 49 %, мочевины – на 34 % и креатининемии – на 50 %; креатининурез и СКФ при этом оставались повышенными относительно контроля – на 143 и 271 % соответственно (рис. 3). В то же время соединение РУ-63 вызывало резкий рост почечной экскреции креатинина – на 524 %, мочевины – на 84 % и СКФ – на 647 %, а также снижение мочевой экскреции ЛДГ – на 33 %, ГГТ – на 52 %, белка – на 41 %, мочевины – на 19 % и креатининемии – на 20 % в сравнении с контролем. Животные, получавшие блокатор 5-НТ₃-рецепторов РУ-63 и гипергравитацию, имели более низкий уровень почечной экскреции воды – на 44 %, натрия – на 72 %, калия – на 50 %, мочевины – на 36 %, ЛДГ – на 72 %, ГГТ – на 61 %, белка – на 55 %, мочевины – на 52 % и креатининемии – на 65 % относительно контроля. Кроме того, на 7 день при комбинированном воздействии экспериментальным средством РУ-63 и гипергравитацией почечная экскреция воды (на 24 %), натрия (на 49 %), калия (на 42 %), креатинина (на 64 %), мочевины (40 %), ЛДГ

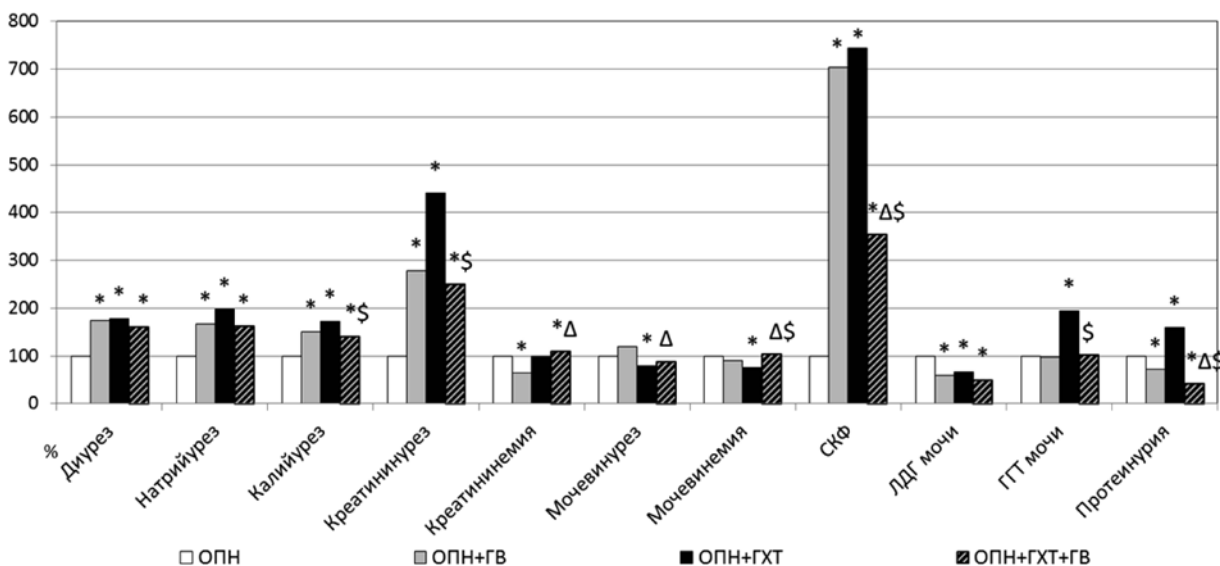


Рис. 5. Влияние гидрохлортиазида, ГВ и их комбинации (гидрохлортиазид + ГВ) на выделительную функцию почек крыс с постшемической ОПН на 3 сут послеоперационного периода.

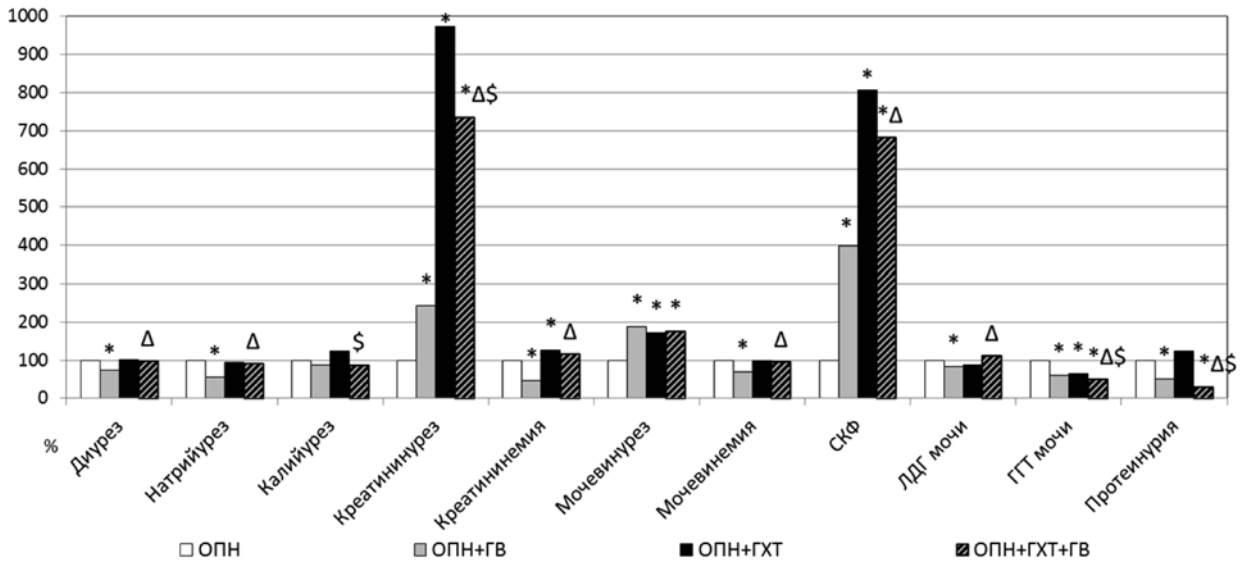


Рис. 6. Влияние гидрохлоротиазида, ГВ и их комбинации (гидрохлоротиазид + ГВ) на выделительную функцию почек крыс с пост-ишемической ОПН на 7 сут послеоперационного периода.

(на 60 %), СКФ (на 60 %), мочевинемия (на 27 %) и креатининемия (на 30 %) были ниже относительно показателей при изолированном ГВ. Однако комбинированный метод в сравнении с изолированным действием блокатора 5-НТ₃-рецепторов РУ-63 оказывал еще большее угнетающее влияние на мочевую экскрецию воды (на 43 %), натрия (на 72 %), калия (на 40 %), креатинина (на 86 %), мочевины (на 65 %), ЛДГ (на 58 %), СКФ (на 80 %), мочевинемии (на 41 %) и креатининемии (на 56 %).

Следовательно, при борьбе с постишемической ОПН из описанных 3 методов лечения наиболее эффективным оказалось изолированное ГВ, так как оно на протяжении всего периода исследования стимулировало выделительную функцию почек, особенно креатининурез. Несколько уступало данному методу комбинированное применение соединения РУ-63 и гипергравитации, судя по снижению креатининуреза в 1 и 3 сут эксперимента, в острый период ОПН. Наименее эффективной стала монотерапия блокатором 5-НТ₃-рецепторов РУ-63, так как в меньшей степени стимулировала параметры экскреторной функции почек и снижала почечную экскрецию креатинина в 1 сут эксперимента.

При проведении аналогичных экспериментов с препаратом сравнения гидрохлоротиазидом было выявлено, что в 1 сут постишемического периода наиболее эффективным среди 3 методов, гипергравитация, гидрохлоротиазид и их комбинация, оказался также метод борьбы с ОПН, включающий в себя изолированное ГВ. В данной группе животных отмечено умеренное возрастание диуреза – на 28 %, натрийуреза – на 49 %, калийуреза – на 60 % и креатининуреза – на 55 % (рис. 4). В то же время препарат сравнения гидрохлоротиазид, введенный внутривенно в дозе 20 мг/кг,

приводил к большему росту диуреза в сравнении с контролем – на 71 %, натрийуреза – на 49 %, а также падению креатининуреза – на 70 %. Влияние комбинированного применения гидрохлоротиазида и гипергравитации способствовало максимальному возрастанию почечной экскреции воды – на 119 %, натрия – на 133 %, калия – на 34 % и снижению креатинина – на 81 %. Однако комбинированный метод в сравнении с изолированной гравитационной терапией увеличивал диурез (на 71 %), натрийурез (на 56 %) и снижал креатининурез (на 88 %), а относительно монотерапии гидрохлоротиазидом – стимулировал почечную экскрецию воды (на 28 %), натрия (на 57 %) и калия (на 47 %), угнетая креатининурез (на 36 %).

На 3 сут эксперимента метод изолированного ГВ способствовал значительному возрастанию параметров экскреторной функции почек: диуреза – на 75 % относительно группы нелеченого контроля, натрийуреза – на 67 %, калийуреза – на 51 %, креатининуреза – на 178 % и СКФ – на 604 %; а также снижению мочевой экскреции ЛДГ – на 41 %, белка – на 29 % и креатининемии – на 36 % (рис. 5). Одновременно гидрохлоротиазид вызывал более выраженное увеличение почечной экскреции воды – на 78 %, натрия – на 97 %, калия – на 72 %, креатинина – на 340 %, ГГТ – на 95 %, белка – на 59 %, СКФ – на 645 % относительно нелеченого контроля, а кроме того, снижение мочевой экскреции мочевины – на 21 %, ЛДГ – на 34 % и мочевинемии – на 25 %. Параллельно животные, получавшие гидрохлоротиазид и гипергравитацию, имели значительно повышенный диурез – на 61 %, натрийурез – на 62 %, калийурез – на 41 %, креатининурез – на 150 %, СКФ – на 254 % и мочевиномию – на 9 %; почечная экскреция ЛДГ – на 50 % и белка – на 59 % при этом были понижены. Важно также отметить, что на

фоне гидрохлоротиазид и гипергравитации почечная экскреция мочевины (на 26 %), белка (на 43 %) и СКФ (на 50 %) были ниже, а креатининемия (на 71 %) выше результатов при изолированном ГВ; в свою очередь при сравнении с изолированным действием препарата почечная экскреция калия (на 18 %), креатинина (на 43 %), ГГТ (на 48 %), белка (на 74 %), СКФ (на 52 %) были ниже, а мочевины (на 38 %) выше.

На 7 сут эксперимента на фоне развившейся в контроле полиурии, изолированное ГВ способствовало снижению почечной экскреции воды – на 27 % относительно группы контроля, натрия – на 45 %, ЛДГ – на 17 %, ГГТ – на 39 %, белка – на 49 %, мочевины – на 30 %, креатининемии – на 53 %; при этом оставались повышенными креатининурия – на 142 %, мочевины – на 89 % и СКФ – на 297 % (рис. 6). В то же время гидрохлоротиазид вызывал значительный рост почечной экскреции креатинина – на 873 %, мочевины – на 73 %, СКФ – на 707 % и креатининемии – на 26 % и снижение мочевой экскреции ГГТ – на 36 % относительно нелеченого контроля; комбинированное применение гидрохлоротиазид и гипергравитации также вызывало рост креатининурии – на 636 %, мочевины – на 583 % и пониженную почечную экскрецию ГГТ – на 51 % и белка – на 70 %. Кроме того, на 7 день при комбинированном лечении гидрохлоротиазидом и гипергравитацией почечная экскреция воды (на 34 %), натрия (на 64 %), креатинина (на 203 %), ЛДГ (на 52 %), СКФ (на 72 %), мочевины (на 37 %), креатининемия (на 144 %) были выше, а мочевая экскреция ГГТ (на 20 %) и белка (на 42 %) – ниже относительно показателей при изолированном ГВ. Комбинированное применение относительно изолированного действия гидрохлоротиазид способствовало уменьшению почечной экскреции калия (на 30 %), креатинина (на 24 %), ГГТ (на 23 %) и белка (на 76 %).

При подобном подходе при постишемической ОПН из описанных последних 3 методов наиболее эффективным оказался метод изолированной терапии ГВ, так как она в течение всего эксперимента стимулировала все исследуемые показатели выделительной функции почек, в том числе и креатининурию. Несколько уступала данному методу комбинированная комбинация гидрохлоротиазид и гипергравитации (снижающая почечную экскрецию креатинина в 1-е сут эксперимента), а также монотерапия гидрохлоротиазидом (стимулирующая протеинурию на 3 сут).

Анализируя и обобщая изученные методы воздействия на ОПН, можно заключить, что самым эффективным оказался метод изолированного ГВ, несколько уступали ему метод комбинированного воздействия блокатором 5-НТ₃-рецепторов РУ-63 и ГВ, а также метод изолированного воздействия РУ-63, наименее эффективными стали метод комбинированного применения гидрохлоротиазид и гипергравитации и метод монотерапии гидрохлоротиазидом.

ВЫВОДЫ

1. Экспериментальное средство РУ-63 в дозе 1 мг/кг при подкожном введении стимулирует диурез и салурез (в среднем на 53 %, $p < 0,05$) здоровых крыс в течение 24 ч эксперимента относительно водного контроля аналогично гидрохлоротиазиду в дозе 20 мг/кг, введенному внутривенно.

2. Блокатор серотониновых 5-НТ₃-рецепторов РУ-63 в диуретической дозе 1 мг/кг в условиях гипергравитации 3 g в направлении вектора центробежного ускорения к почкам животного в сравнении с изолированным действием экспериментального средства проявляет более выраженные диуретические и салуретические свойства (1, 21 ч периода наблюдения) (в среднем на 58 %, $p < 0,05$), дополнительно стимулирует креатининурию (21 ч) (на 55 %, $p < 0,05$).

3. Препарат сравнения гидрохлоротиазид в диуретической дозе 20 мг/кг в условиях повышенной гравитации 3 g, по сравнению с изолированным действием препарата, обладает более выраженными диуретическими и салуретическими свойствами, кроме того стимулирует почечную экскрецию креатинина только в заключительный (21 ч) период эксперимента (на 104 %, $p < 0,05$).

4. При экспериментальной ишемической ОПН было выявлено возрастание нефропротекторных свойств в ряду монотерапия гидрохлоротиазидом < комбинированная терапия гидрохлоротиазидом и гипергравитацией < монотерапия РУ-63 < комбинированная терапия РУ-63 и гипергравитацией < изолированная гипергравитация.

ЛИТЕРАТУРА

1. В. А. Анисимова, А. А. Спасов, М. В. Черников и др., А.с. РФ 2285006, *Бюл. открыт.*, № 28, 6 (2006).
2. Е. Б. Берхин, *Методы экспериментального исследования почек и водно-солевого обмена*, Омская правда, Барнаул, 1972.
3. В. М. Ермоленко, А. Ю. Николаев, *Острая почечная недостаточность*, ГЭОТАР-Медиа, Москва (2010).
4. Е. Н. Зайцева, А.с. РФ 2494703, *Бюл. открыт.*, № 28, 12 (2013).
5. Е. Н. Зайцева, А. В. Дубищев, *Фундам. исслед.*, № 9 – 2, 235 – 238 (2013).
6. Е. Н. Зайцева, А. В. Дубищев, А. Р. Зайцев, А.с. РФ 2481646, *Бюл. открыт.*, № 13, 7 (2013).
7. Е. Н. Зайцева, А. Р. Зайцев, А. В. Дубищев, А.с. РФ 115651, *Бюл. открыт.*, № 13, 2 (2012).
8. Е. Н. Зайцева, А. Р. Зайцев, А. В. Дубищев, А.с. РФ 93674, *Бюл. открыт.*, № 13, 2 (2010).
9. Е. Н. Зайцева, А. Р. Зайцев, А. В. Дубищев, А.с. РФ 112031, *Бюл. открыт.*, № 1, 2 (2012).
10. Е. Н. Зайцева, А. Р. Зайцев, А. В. Дубищев, Е. А. Горай, А.с. РФ 129805, *Бюл. открыт.*, № 19, 2 (2013).
11. Е. Н. Зайцева, В. А. Куркин, А. В. Дубищев и др., *Известия Самарского науч. центра Рос. акад. наук*, 13(1 – 8), 1999 – 2002 (2011).
12. Е. Н. Зайцева, А. В. Куркина, В. А. Куркин и др., *Фармация*, № 7, 33 – 35 (2013).

13. В. А. Куркин, Е. Н. Зайцева, А. В. Куркина и др., *Бюл. экперим. биол. и мед.*, **159**(3), 348 – 352 (2015).
14. В. А. Куркин, А. В. Куркина, Е. Н. Зайцева и др., *Бюл. сиб. мед.*, **14**(3), 18 – 22 (2015).
15. Ю. В. Наточин, Н. А. Мухин, *Введение в нефрологию*, ГЭО-ТАР-Медиа, Москва (2007).
16. E. N. Zaitseva, A. V. Dubischev, *Мед. вестник Башкортостана*, **4**(2) 136 – 139 (2009).

Поступила 16.01.16

NEPHROPROTECTIVE PROPERTIES OF 5-HT₃ RECEPTOR BLOCKER RU-63 IN EXPERIMENTAL ACUTE RENAL FAILURE UNDER HYPERGRAVITY CONDITIONS

E. N. Zaitseva¹, A. V. Dubishchev¹, D. S. Yakovlev², and V. A. Anisimova³

¹ Department of Pharmacology, Samara State Medical University, ul. Чапаевская 89, Samara, 443099 Russia.

² Research Institute of Pharmacology, Volgograd State Medical University, pl. Pavshikh Bortsov la, Volgograd, 400131 Russia.

³ Research Institute of Physical and Organic Chemistry, Southern Federal University, prosp. Stachki 194/2, Rostov-on-Don, 344090 Russia.

The effective diuretic dose of 5-HT₃ receptor blocker RU-63 (1 mg/kg) was found in experiments on white rats. It is established that the diuretic and saluretic effects of compound RU-63 increase on the background of impact of the gravitational factor. Compound RU-63 (1 mg/kg, subcutaneously) administered daily under hypergravity conditions (3 g in the direction of centrifugal force toward the kidneys) in animals with model ischemic acute renal failure increased excretory function of kidneys, glomerular filtration rate, and creatininuresis (on average by 180%; $p < 0.05$), and decreased serum creatinine, urinary excretion of protein, lactate dehydrogenase, and g-glutamyl transferase (on average by 49%; $p < 0.05$) as compared to the untreated control. Under similar conditions, the diuretic hydrochlorothiazide (in a dose of 20 mg/kg, intragastric) produced a more pronounced creatininuretic action than that of RU-63 (by 358%; $p < 0.05$).

Keywords: RU-63 compound; hydrochlorothiazide; gravitational effects; acute renal failure; renal excretory function; rats.