

derivatives, 3- methylxanthine and enprofylline / M.Nadai, M.Kato, Yoshizumi et al. // Life Sci. - 2007. - Vol. 22, №15. - P. 1175-1182.

21. Singh G. Celecoxib versus naproxen and diclofenac in osteoarthritis patients: SUCCESS-1 study / G. Singh, J. Fort, J. Goldstein [et al.] // Am. J. Med. – 2006. – Vol. 119. – P. 255-266.

ВЛИЯНИЕ БЕНФУРАМА НА СОДЕРЖАНИЕ ПРОСТАГЛАНДИНОВ В ПЛАЗМЕ КРОВИ И АКТИВНОСТЬ КАЛЛИКРЕИН-КИНИНОВОЙ СИСТЕМЫ У КРЫС

Корниенко В.И., к.фарм.н., доцент

Харьковская государственная зооветеринарная академия, г. Харьков

Аннотация. Приведены результаты исследования влияния бенфурама на содержание простагландинов в плазме крови и активность калликреин-кининовой системы у крыс. Показано, что бенфурам в дозе 30 мг/кг стимулирует биосинтез простагландинов ПГЕ₂, что способствует улучшению мочевыделительной функции почек, а также повышает концентрацию кинина в плазме крови у крыс, который является одним из механизмов его диуретической активности.

Ключевые слова: бенфурам, простагландины ПГЕ₂, калликреин-кининовая система.

BENFURAM INFLUENCE ON PROSTAGLANDINE CONTENT IN THE BLOOD SERUM AND KALLIKREIN-KININ SYSTEM ACTIVITY IN RATS

Kornienko V.I.

Kharkov State Zooveterinary Academy, Kharkov

Summary. The results of benfuran influence on prostaglandine content in the blood serum and kallikrein-kinin system activity in rats have been investigated. Benfuran a dose 30 mg/kg stimulated prostaglandine PGE₂ biosynthesis which promotes improving of urino-genital function of kidneys and also increases kinin concentration in rat's blood serum which is one of mechanisms of its diuretic activity.

Key words: benfuran, prostaglandins PGE₂, kallikrein-kinin system.

УДК 615. 011.547.857.4

ВПЛИВ БЕНФУРАМУ НА ФУНКЦІОНАЛЬНИЙ СТАН НИРОК ЗА УМОВ ЗМІНЕНОЇ АКТИВНОСТІ АЛЬДОСТЕРОНОВИХ РЕЦЕПТОРІВ

Корнієнко В.І., к.фарм.н., доцент

Харківська державна зооветеринарна академія, м. Харків

Анотація. За умов зниженої активності альдостеронових рецепторів при сумісному застосуванні бенфураму і спіронолактону діурез у щурів збільшився у 3,12 рази порівняно з контролем і в 2,37 рази в порівнянні з спіронолактоном. При поєднаному застосуванні бенфураму і спіронолактону спостерігали зменшення екскреції іонів К⁺, ніж при самостійному введенні бенфураму. Введення бенфураму за умов підвищення активності альдостеронових рецепторів призвело до посилення діурезу у 3,08 рази в порівнянні з контролем та зростання екскреції іонів натрію у 3,17 рази. Екскреція іонів калію з сечею після застосування бенфураму збільшилась в 1,53 рази в порівнянні з контролем.

Ключові слова: бенфурам, спіронолактон, ДОКСА, альдостеронові рецептори.

Актуальність проблеми. В регуляції водно-сольового гомеостазу приймає участь альдостерон, який утворюється в клубочковій зоні кори наднирників та впливає на транспорт іонів Na⁺ та K⁺ [3]. Втрата значного об'єму крові, зменшенні швидкості клубочкової фільтрації (ШКФ) і дефіциті іонів Na⁺ виникає подразнення рецепторів привідної артеріоли нирки і натрієвих рецепторів юстагломерулярного апарату, що призводить до прискорення синтезу і екскреції реніну [2, 9]. Альдостерон разом із реніном і ангіотензином утворює єдину ренін-ангіотензин-альдостеронову-систему, яка є регулятором артеріального тиску (АТ) та водно-електролітного обміну. Специфічні мембранні і клітинні рецептори до альдостерону виявлені в нирках, шлунку, слинних і потових залозах, гіпокампі, товстій кишці, паразитовидних залозах, серці, печінці, селезінці та гіпофізі [6]. Альдостерон знижує втрати натрію з сечею, активує всмоктування його в кишечнику і стимулює «сольовий апетит» [10]. Альдостерон впливає на цитозольні рецептори, відкриття каналів в мембрані клітин та транспорт іонів натрію у клітинне ядро, де він викликає експресію відповідних генів і активацію синтезу Na⁺, K⁺-АТФази та інших білків. Геномні та

негеномні ефекти альдостерону спрямовані на збільшення внутрішньоклітинної концентрації іонів Na^+ , K^+ і Ca^{2+} . Енергетичне забезпечення клітинних ефектів альдостерону здійснюється за рахунок підвищення активності Na^+ , K^+ -АТФази базолатеральної мембрани [6].

В терапевтичних концентраціях для альдостеронової системи притаманна антидіуретична активність. Водночас у фізіологічних концентраціях глюкокортикоїди виявляють діуретичний ефект і є необхідними для стимуляції діурезу у відповідь на навантаження рідиною [4,8].

Враховуючи результати впливу бенфураму на сечовидільну функцію нирок за умов блокади альдостеронових рецепторів, а також гіпотензивну дію було досліджено вплив бенфураму на основні показники діяльності нирок на тлі зміненої активності альдостеронових рецепторів та з'ясована роль цих рецепторів у реалізації ниркових ефектів бенфураму.

Наступним етапом було досліджено вплив бенфураму на показники функції нирок за умов зміненої активності альдостеронових рецепторів [5].

Завдання дослідження. Вивчення впливу бенфураму на показники діяльності нирок за умов зміненої активності альдостеронових рецепторів.

Матеріал та методи дослідження. Для дослідження впливу бенфураму на показники діяльності нирок за умов зниженої активності альдостеронових рецепторів у щурів була відтворена модель блокади альдостеронових рецепторів [5] шляхом 4-денного перорального введення лабораторним тваринам спіронолактону (верошпірон фірми «Гедеон Ріхтер», Угорщина) у дозі 20 мг/кг. Після цього вивчали вплив тривалого (7 днів) введення бенфураму на екскреторну та іонорегульовальну функції нирок на тлі зниженої активності альдостеронових рецепторів. Бенферам вводили через 2 год після введення спіронолактону. Контрольним щурам протягом 7 днів внутрішньошлунково вводили водогінну воду з розрахунку 25 мл/кг. Експеримент проведено на 4-х групах щурів масою 160-180 г: 1 група – інтактний контроль; 2 група – щури, яким вводили бенфурам в дозі 30 мг/кг; 3 група – тварини, що отримували внутрішньошлунково спіронолактон в дозі 20 мг/кг, 4 група – сумісне введення бенфураму і спіронолактону. Всім тваринам одночасно із фармакологічними препаратами внутрішньошлунково вводили водогінну воду з розрахунку 25 мл/кг і стабілізатор твін-80. На 2 год щурів поміщали в індивідуальні обмінні клітки, визначали кількість виділеної сечі та екскрецію іонів натрію та калію.

При проведенні експериментальних досліджень тварини знаходилися в стандартних умовах згідно нормам і принципам Директиви Ради ЄС по питаннях захисту хребетних тварин, яких використовують для експериментальних і інших наукових цілей (Страсбург, в 1986 г.) і «Загальних етичних принципів експериментів на тварин» (Київ 2001), узгоджені з вимогами «Європейської конвенції захисту хребетних тварин, яких використовують для експериментальних і наукових цілей» [1].

Статистичну перевірку даних проводили з використанням стандартного пакету аналізу програми статистичної обробки результатів версії Microsoft Office Excel 2003. Результати представлені у вигляді вибіркового середнього значення \pm стандартної помилки середнього значення. Достовірність відмінностей між експериментальними групами оцінювали за допомогою t-критерія Ст'юдента і U-критерія Уїтніманна комп'ютерною програмою «STATISTICA® for Windows 6.0» (StatSoft Inc., №AXXR712D833214 FAN5) [7]. Для всіх видів аналізу статистично значущими вважали відмінності при $p < 0,05$.

Результати дослідження. Дані досліджень впливу бенфураму на діурез та екскрецію іонів натрію і калію у щурів за умов зниженої активності альдостеронових рецепторів наведені в таблиці 1.

Таблиця 1

Вплив бенфураму на діурез та екскрецію іонів натрію і калію у щурів за умов зниженої активності альдостеронових рецепторів ($M \pm m$, $n=10$)

Групи тварин	Діурез, мл/2 год	Екскреція іонів натрію, мкмоль/2 год	Екскреція іонів калію, мкмоль/2 год
Контроль	2,92±0,21	1,82±0,32	18,72±2,31
Бенфурам	8,34±0,46* / #	4,76±0,42*	24,35±2,28*
Спіронолактон	3,85±0,31	3,96±0,27*	17,12±1,39
Бенфурам + спіронолактон	9,12±0,46* / #	5,19±0,32*	22,57±3,25*

Примітки: * – $p < 0,05$ у порівнянні з контролем. # – $p < 0,05$ у порівнянні зі спіронолактоном.

Встановлено, що під впливом бенфураму діурез збільшився у 2,86 рази, а під дією спіронолактону – у 1,32 рази порівняно з контролем, що свідчить про його сечогінну активність як блокатора альдостеронових рецепторів. Зростали також екскреція іонів натрію з сечею у 2,62 рази, а під дією спіронолактону – у 2,18 рази порівняно з контролем. Екскреція іонів калію під дією бенфураму збільшилась на 23,8%, а під впливом спіронолактону зменшилась на 8,5% в порівнянні з контролем, однак дані статистично невірні.

За умов зниженої активності альдостеронових рецепторів при сумісному застосуванні бенфураму і спіронолактону діурез у щурів збільшився у 3,12 рази порівняно з контролем і в 2,37 рази в порівнянні з спіронолактоном.

Після введення бенфураму екскреція іонів натрію збільшилась в 2,62 рази порівняно з контролем і в 1,2 рази в порівнянні з спіронолактоном. Це свідчить про позитивну кореляцію між діуретичною і натрійуретичною активністю бенфураму. Екскреція іонів K^+ під дією бенфураму перевищувала дані інтактного контролю у 1,3 рази ($p < 0,05$). Щодо пригнічення калійурезу бенфураму поступається спіронолактону (в 1,42 рази; $p < 0,05$).

При поєднаному застосуванні бенфураму і спіронолактону спостерігали зменшення екскреції іонів K^+ , ніж при самостійному введенні бенфураму.

Дослідження змін у діяльності нирок під впливом бенфураму на тлі зниженої активності альдостеронових рецепторів, досягали введенням спіронолактону з антиальдостероновою активністю. Під впливом спіронолактону діурез посилювався у 1,32 рази порівняно з контролем, що підтверджує його сечогінну дію. Зростали також екскреція іонів натрію з сечею – у 2,3 рази. Екскреція іонів калію мала тенденцію до підвищення в порівнянні з контролем.

Комбінація бенфураму та спіронолактону сприяла зменшенню екскреції іонів натрію порівняно з аналогічними показниками при застосуванні одного бенфураму у 1,43 рази ($p < 0,05$). Але цей показник був у 3,8 рази вищим після самостійного введення спіронолактону. Це свідчить про позитивну кореляцію між діуретичною і натрійуретичною активністю бенфураму. Екскреція іонів калію також зазнавала відповідних змін, тобто під впливом бенфураму відмічали зниження калійурезу, який був у 1,32 рази вищим за дані контролю, при введенні спіронолактону цей показник перевищував за дані контролю у 2,34 рази. При сумісному застосуванні бенфураму і спіронолактону відмічали зниження калійурезу у 1,25 рази ($p < 0,05$) у порівнянні з аналогічним показником при застосуванні тільки бенфураму. Враховуючи вплив бенфураму на сечовидільну функцію нирок за умов зниженої активності альдостеронових рецепторів, проведено дослідження його впливу на основні показники діяльності нирок на тлі підвищеної активності альдостеронових рецепторів. Такі умови створювались шляхом введення дезоксикортикостерону ацетату (ДОКСА) та бенфураму. Результати досліджень наведені в таблиці 2. Встановлено, що за умов підвищення активності альдостеронових рецепторів, після 4-денного введення ДОКСА, спостерігали: зменшення об'єму виділеної сечі у 1,49 рази, зниження екскреції іонів натрію у 2,3 рази і підвищення екскреції калію у 2,41 рази порівняно з контролем.

Введення бенфураму за умов підвищення активності альдостеронових рецепторів призвело до посилення діурезу у 3,08 рази ($p < 0,05$) в порівнянні з контрольною групою. При цьому спостерігалось суттєве зростання екскреції іонів натрію у 3,17 рази ($p < 0,05$). Екскреція іонів калію з сечею після застосування бенфураму збільшилась в 1,53 рази ($p < 0,05$) в порівнянні з контролем.

Таблиця 2

Вплив бенфураму (30 мг/кг) на діурез та екскрецію електролітів у щурів за умов підвищення активності альдостеронових рецепторів ($M \pm m$, $n = 7$)

Групи тварин	Діурез, мл/2 год	Екскреція іонів натрію, мкмоль/2 год	Екскреція іонів калію, мкмоль/2 год
Контроль	2,84±0,12	1,68±0,14	18,12±2,27
Бенфурам	8,75±0,62 ^{*/***}	5,32±0,31 ^{*/***}	27,64±3,21 ^{*/***}
ДОКСА	1,90±0,11 [*]	0,73±0,08 [*]	43,65±4,37 [*]
Бенфурам + ДОКСА	5,78±0,32 ^{*/***}	3,24±0,16 ^{*/***}	35,61±3,2 ^{**}

Примітки: 1. ^{*} – $p < 0,05$ у порівнянні з контролем. 2. ^{**} – $p < 0,05$ у порівнянні з ДОКСА.

При поєднаному застосуванні бенфураму та ДОКСА діуретична активність була в 2,03

рази ($p < 0,01$) вище і екскреція натрію збільшилась в 1,92 рази ($p < 0,01$) у порівнянні з контрольною групою та у 3 рази ($p < 0,001$) у порівнянні із ДОКСА. Екскреція іонів калію під дією бенфураму збільшилась в 1,96 рази ($p < 0,01$) при порівнянні із застосуванням одного бенфураму.

Таким чином, бенфурам, виявляючи діуретичну та натрійуретичну дію за умов зниженої активності альдостеронових рецепторів запобігає проявам мінералокортикоїдної дії дезоксикортикостерону ацетату.

Висновки

1. За умов зниженої активності альдостеронових рецепторів при застосуванні бенфураму і спіронолактону діурез у щурів збільшився у 3,12 рази порівняно з контролем і в 2,37 рази в порівнянні з спіронолактоном.

2. Введення бенфураму за умов підвищення активності альдостеронових рецепторів привело до посилення діурезу у 3,08 рази та зростання екскреції іонів натрію у 3,17 рази в порівнянні з контролем.

Література

1. Біоетична експертиза доклінічних та інших наукових досліджень, що виконуються на тваринах: методичні рекомендації / О. Г. Резніков, А. І. Соловійов, Н. В. Добреля, О. В. Стефанов // Вісник фармакології та фармації. – 2006. – № 7. – С. 47-61.
2. Вандер А. Физиология почек / А. Вандер; пер. с англ. / под ред. Ю.В. Наточина– 5-е изд. – М.: Медицина, 2001. – 256 с.
3. Ватутин Н.Т. Новые возможности в терапии хронической сердечной недостаточности: роль ингибиторов альдостерона / Н.Т. Ватутин, А.П. Перепелица, Х.Х. Абу Джанян // Укр. мед. альманах. – 2001. – Т. 4, № 3. – С. 210-214.
4. Гоженко А. І. Дисрегуляція як основа патофізіології гомеостазу / А. І. Гоженко // Клінічна та експериментальна патологія. – 2004. – Т. III, № 2. – С. 191-193.
5. Гонський Я.І. Біохімія людини / Я. І. Гонський, Т. П. Максимчук, М. І. Калинський; за ред. Я. І. Гонського. – Тернопіль: Укрмедкнига, 2002. – С. 507-595.
6. Доклінічні дослідження лікарських засобів / за ред. чл.-кор. АМН України О.В. Стефанова. – К.: Авіцена, 2001. – С. 292-307, С. 272-283.
7. Зверев Я.Ф. Современные представления о механизмах почечного действия альдостерона / Я.Ф. Зверев, В.М. Брюханов // Нефрология. – 2001. – Т. 5, № 4. – С. 9-16.
8. Лапач С. Н. Статистические методы в медико-биологических исследованиях с использованием Excel / С. Н. Лапач, А. В. Чубенко, П. Н. Бабиц. – К.: МОРИОН, 2000. – 320 с.
9. Логвиненко Н. С. Современные представления о молекулярном механизме действия альдостерона в дистальном сегменте нефрона почки / Н.С. Логвиненко // Эндокринная регуляция физиологических функций в норме и патологии: матер. 2-ой науч. конф., 2002 г. – Новосибирск, 2002. – С. 41.
10. Christ M. Stellenwert der Aldosteronrezeptor-blockade in der diuretischen therapie von Patienten mit chronischer Herzinsuffizienz / M. Christ, N. Ludwig, B. Maisch // Herz. – 2002. – Vol. 27, № 2. – P. 135-149.

ВЛИЯНИЕ БЕНФУРАМА НА ФУНКЦИОНАЛЬНОЕ СОСТОЯНИЕ ПОЧЕК ПРИ ИЗМЕНЕННОЙ АКТИВНОСТИ АЛЬДОСТЕРОНОВЫХ РЕЦЕПТОРОВ

Корниенко В.И., к.фарм.н.

Аннотация. В условиях сниженной активности альдостероновых рецепторов при совместном применении бенфурама и спиронолактона диурез у крыс увеличился в 3,12 раза по сравнению с контролем и в 2,37 раза по сравнению со спиронолактоном. При совместном применении бенфурама и спиронолактона наблюдали уменьшение экскреции ионов K^+ , чем при самостоятельном введении бенфурама. Введение бенфураму в условиях повышения активности альдостероновых рецепторов привело к усилению диуреза в 3,08 раза по сравнению с контролем и увеличением экскреции ионов натрия в 3,17 раза. Экскреция ионов калия с мочой после применения бенфурама увеличилась в 1,53 раза по сравнению с контролем.

Ключевые слова: бенфурам, спиронолактон, дезоксикортикостерона ацетат, альдостероновые рецепторы.

BENPHURAM INFLUENCE ON KIDNEYS FUNCTIONAL STATE IN CONDITIONS OF CHANGED ALDOSTERON RECEPTORS ACTIVITY

Kornienko V.I.

Kharkiv State Zooveterinary Academy, Kharkiv

Summary. Diuresis in rats has been increased in 3,12 times compared to control and in 2,37 times compared to spiro lacton in conditions of low aldosteron receptors activity during combined benphuram and spiro lacton administration. Decrease of ions K excretion has been observed during combined benphuram and spiro lacton use rather than benphuram intake itself. Benphuram administration in conditions of high aldosteron receptors activity led to diuresis increase in 3,08 times compared to the control and ions Na excretion increased in 3,17 times. Ions K excretion with urea has been increased in 1,53 times after benphuram administration in comparison with the control has been noticed.

Key words: benfuram, spironolakton, desoxycorticosterone acetate, aldosterone receptors.

УДК 615.281:636.028

ВПЛИВ БІОКООРДИНАЦІЙНОГО З'ЄДНАННЯ СРІБЛА НА РЕПРОДУКТИВНУ ФУНКЦІЮ

Балим Ю.П., д. вет.н., ст. наук. сп.

Харківська державна зооветеринарна академія, Харків

Анотація. У статті представлені результати впливу біокоординаційного з'єднання срібла при дослідженні на самках статевозрілих безпородних щурів. Показано, що введення препарату у дозі, яка перевищує терапевтичну у 10 разів, не чинить ембріотоксичної та тератогенної дії. Це підтверджувалось відсутністю достовірних відмінностей у масі тіла та краніо-каудальних розмірах плодів тварин дослідних груп.

Ключові слова: Біокоординаційне з'єднання срібла, ембріони, ембріотоксична дія, тератогенна дія.

Актуальність проблеми. Пошук нових ефективних препаратів, які володіють антибактеріальною активністю, є важливою задачею. До таких засобів відноситься препарат на основі біокоординаційного з'єднання срібла. Для вивчення безпечності необхідно провести оцінку розвитку ризику негативного впливу на репродуктивну функцію.

Мета: вивчення ембріотоксичних властивостей препарату срібла на лабораторних тваринах.

Матеріали та методи. Дослідження проводили на самках статевозрілих безпородних щурів масою 210-220 г. Для спарювання брали самок щурів, що знаходилися в стадії проєструсу. Було сформовано 4 групи: 3 дослідні та одна контрольна. Препарат вводили перорально в різноманітних дозах з 1 по 19 дні вагітності: щурам 1 дослідної групи в дозі 1мг/кг (терапевтична доза), 2 групи – 5 мг/кг, 3 групи – 10мг/кг. Щурам контрольної групи вводили дистильовану воду. На 20-21 день вагітності самок декапітували та розтинали. Після вилучення ембріонів проводили їх зовнішній огляд, підрахунок кількості живих та мертвих плодів, вимірювали краніо-каудальний розмір, масу плода. Під час проведення експерименту щоденно вели нагляд за загальним станом вагітних щурів.

Результати досліджень. Загальний стан самок щурів дослідних груп по загальному вигляду, поведінці нічим не відрізнявся від контрольних тварин. Введення досліджуваного з'єднання вагітним самкам щурів не впливало на приріст маси тіла. Показники ембріолетальності, передімплантаційної та постімплантаційної смертності в дослідних групах також не відрізнялися від показників контрольної групи. При зовнішньому огляді видимих аномалій розвитку не помічено. Достовірних відмінностей у масі тіла та краніо-каудальних розмірах плодів дослідних тварин не виявлено.

Висновки

Отримані в результаті експерименту дані вказують, що препарат на основі біокоординаційного з'єднання срібла при введенні в критичні періоди вагітності щурам не діють ембріотоксично та тератогенно.

Література

1. Руководство по экспериментальному (доклиническому) изучению новых фармакологических веществ / под ред. В.П. Фисенко. – М., 2000. – 398 с.