

у сироватці крові — на 42,3 і 43,3 %. Деякі менші зміни виявлені у 6-місячних самців, отриманих від алкоголізованих попередників, у яких вміст дієнових кон'югатів та малонового діальдегіду у печінці та сироватці крові був значно нижчим порівняно з показниками одновікових самок, але тим же часом вірогідно переважав рівень контролю. Вивчення зазначених процесів у 12-місячних самок показало, що вміст дієнових кон'югатів і малонового діальдегіду у печінці та сироватці крові вірогідно переважав не тільки показники в одновікових інтактних тварин, але і в усіх попередніх вікових групах. У 12-місячних самців також спостерігалось збільшення вмісту продуктів ПОЛ, але виявлені зміни були значно меншими, ніж у самок. Подібна картина спостерігалась і у 24-місячних самців і самок, отриманих від алкоголізованих попередників.

Таким чином, підбиваючи підсумки отриманих результатів, можна стверджувати, що у тварин, отриманих від алкоголізованих перед спарюванням самців і самок, спостерігався більш високий вміст продуктів ПОЛ у печінці та сироватці крові порівняно з одновіковим контролем, за виключенням одномісячних самців,

у яких він знаходився на рівні контролю. Наведені факти і зіставлення їх з існуючими літературними даними [6] дозволяють висловити припущення про те, що в поколінні самців і самок, попередники яких були алкоголізованими, інтенсивність ПОЛ знаходиться на більш високому стаціонарному рівні і може бути ознакою зниження ендогенної неспецифічної резистентності організму.

Висновки

1. За фізіологічних умов існування у статевозрілих самок вміст дієнових кон'югатів і малонового діальдегіду в печінці крові був вірогідно вищим від аналогічних значень в одновікових самців.

2. Тривале вживання алкоголю призвело у статевозрілих самців і самок до підвищення в печінці та сироватці крові вмісту дієнових кон'югатів і малонового діальдегіду порівняно з одновіковим контролем.

3. Вживання тривалий час алкоголю статевозрілими самцями і самками перед спарюванням спричинило вірогідне збільшення вмісту дієнових кон'югатів і малонового діальдегіду в печінці та сироватці крові їх нащадків на всіх етапах постнатального онтогенезу порівняно з показниками в інтактних тварин.

Перспективи подальших досліджень. Дослідження у цьому напрямку сприятимуть розв'язанню актуальної проблеми сучасності — розробці шляхів запобігання вадам розвитку в поколіннях, отриманих від алкоголізованих батьків, отже, збереженню генофонду держави.

ЛІТЕРАТУРА

1. Долматова Л. С., Ромашина В. В. Особенности изменения активности антиоксидантных ферментов в различных типах лейкоцитов крови у больных хроническим алкоголизмом // Патол. физиология и эксперим. терапия. — 2003. — № 2. — С. 17-19.

2. Загоренко Б. А. Иммуногенетическая предрасположенность к хроническому алкогольному панкреатиту // Врач. практика. — 2002. — № 3. — С. 99-101.

3. Кузьменко В. А., Напханюк В. К. Стан глутатионової протиперекисної системи тканин сім'яників щурів-самців першого покоління, отриманих від алкоголізованих попередників // Вісн. мор. медицини. — 2003. — № 4. — С. 92-96.

4. Родонезская Е. Алкогольная болезнь печени // Гепатология. — 2004. — № 4. — С. 23-26.

5. Виноградова С. В. Роль полиморфизма в развитии заболеланий печени // Сучасна гастроентерологія. — 2004. — № 5 (19). — С. 15-20.

6. Маевская М. В. Алкогольная болезнь печени // Клин. перспективы в гастроэнтерол., гепатол. — 2001. — № 1. — С. 4-8.

УДК 612.461.234:615.33:612-092.9

А. І. Гоженко, М. П. Владимірова, І. А. Кузьменко

ВПЛИВ БУРШТИНОВОЇ КИСЛОТИ І ПРЕДУКТАЛУ НА ОСМОРЕГУЛЮВАЛЬНУ ФУНКЦІЮ НИРОК У БІЛИХ ЩУРІВ ПРИ ГЕНТАМІЦИНОВІЙ НЕФРОПАТІЇ

Одеський державний медичний університет

Серед нестероїдних протизапальних засобів, рентгеноконтрастних речовин, солей важких металів, діуретиків, протисудомних і цитостатич-

них препаратів антибіотики (АБ) посідають чільне місце серед причин виникнення лікарської нефропатії. Розповсюдженість використання АБ у

сучасній фармакотерапії сприяє нефротоксичності — головній причині захворювання нирок. Відомо, що гентаміцин (Г) — це АБ з групи аміноглікозидів,



що викликає розвиток медикаментозних нефропатій [1; 2; 5; 11–13] внаслідок токсичності та переважного виведення з організму нирками шляхом фільтрації та секреції [1; 11–13]. Нами показано, що Г після внутрішньочеревинного однократного введення у терапевтичній дозі спричинює значну протеїнурію, яка свідчить про ураження нирок, переважно проксимальних канальців, й одночасно суттєво знижує клубочкову фільтрацію, а також суттєво порушує осморегульовальну функцію нирок, зменшує здатність до осмотичного розведення сечі [3].

Раніше з метою корекції сулемової нефропатії ми успішно використовували бурштинову кислоту (БК) [4]. Виходячи з того, що АБ спричинюють ушкодження мітохондрій, яке зумовлене порушенням їх структури або функції та призводить до енергетичної недостатності клітини і порушення трансепітеліального транспорту іонів й органічних речовин у нирках [7], ми припустили можливу ефективність використання БК для покращання енергетичного обміну та функцій нирок при гентаміциновій нефропатії [8; 9]. За даними літератури, відомо про позитивний вплив предукталу (ПР) на функцію нирок завдяки відновленню пулу енергетичних фосфатів [5; 6]. Це дало нам змогу припустити, що сумісне використання препаратів, які стабілізують синтез макроергів (ПР), з одночасним застосуванням речовин, які є енергетичним субстратом циклу Кребса мітохондрій (БК), сприятиме більш вираженому позитивному впливу при фармакотерапії гентаміцинової нефропатії.

Мета роботи — вивчення механізмів порушення осморегульовальної функції нирок після курсового (протягом 7 днів) введення Г й ефективності використання БК і ПР для корекції токсичної нефропатії.

Матеріали та методи дослідження

Експеримент проводили на 30 нелінійних білих щурах-самцях масою 80–90 г за умов індукованого водного діурезу. Тваринам 1-ї серії дослідів ($n=10$) Г вводили внутрішньочеревинно один раз на добу дозою 10 мг/кг маси тіла, що відповідає терапевтичній дозі препарату [12; 13], впродовж 7 днів. Щурам 2-ї серії дослідів ($n=10$) впродовж 3 діб вводили БК, нейтралізовану 10%-м розчином NaOH, із розрахунку 0,14 ммоль/л [4] підшкірно сумісно з ПР дозою 0,5 мг/100 г маси тіла внутрішньочеревинно один раз на добу за умов індукованого водного діурезу [5; 6] і Г дозою 10 мг/100 г маси тіла внутрішньочеревинно однократно. Контрольній групі щурів ($n=10$) внутрішньочеревинно вводили воду для ін'єкцій. Осморегульовальну функцію нирок вивчали на 3-тю та 7-му добу після введення тваринам у шлунок дистильованої води у кількості 5 % від маси тіла за допомогою металевого зонда з подальшим збиранням сечі у метаболічних клітках протягом 2 год. Потім тварин декапітували під ефірним наркозом і брали у них кров. Визначали кількість отриманої сечі, осмоляльність плазми крові та сечі, екскрецію осмотично активних речовин (ОАР), загальну кількість та інтенсивність реабсорбції, фільтраційну фракцію, відносну реабсорбцію ОАР і кліренс осмотично вільної води [10]. Статистичну обробку даних проводили за допомогою комп'ютерної програми "Excel 7.0". Ступінь вірогідності вказували тільки для статистично вагомої різниці отриманих показників ($P \leq 0,05$).

Результати дослідження та їх обговорення

Проведені нами дослідження показали, що у щурів обох серій дослідів існують чималі

зміни осморегульовальної функції нирок, яка є найбільш чутливою до дії токсичних речовин [3] (таблиця). Порушення здатності нирок виводити воду при індукованому діурезі сприяє тому, що осмоляльність плазми крові знижується і у щурів, яким вводили тільки Г, і у тварин, яким вводили Г одночасно з БК і ПР, хоча і не вірогідно. Водночас порушувалася здатність нирок до розведення сечі, судячи з вірогідного підвищення її осмоляльності, особливо у щурів 1-ї серії дослідів ($P < 0,001$); у щурів 2-ї серії показники осмоляльності плазми крові підвищувалися менш вагомо порівняно з контролем, ніж у щурів, яким вводили лише Г, і вірогідно ($P < 0,001$) відрізнялися від останніх.

Аналогічною була динаміка індексу осмотичного концентрування сечі (U_{osm}/P_{osm}), вірогідне збільшення якого, особливо у щурів 2-ї групи, свідчить про підвищення реабсорбції ОАР на рівні дистальних канальців або збиральних трубочок. Дане припущення підтверджується змінами показників проксимальної та дистальної реабсорбції ОАР. Так, у щурів, яким вводили Г, спостерігалось менше порівняно з показниками у контрольній групі тварин зниження дистальної реабсорбції (у 7 разів), ніж проксимальної (у 14 разів). Втім, у щурів, яким вводили БК і ПР, спостерігалось рівномірне зниження як проксимальної, так і дистальної реабсорбції (у 1,8 разу).

Подальше спостереження показало, що виведення ОАР з організму вірогідно знижується відносно контролю у щурів обох серій дослідів і знаходиться майже на одному рівні. Останнє може бути пов'язане зі зменшенням діурезу у щурів 1-ї та 2-ї серій. Цікавим є те, що у щурів 1-ї серії дослідів зниження виведення ОАР відбувається на фоні більш значного зменшення їх фільтрації (у 12 разів), тимчасом як у щу-



Таблиця

Показники осморегулювальної функції нирок у щурів 1-ї та 2-ї серії дослідів за умов індукованого водного діурезу, $M \pm m$

Показники	Контроль, n=10	Серія 1, n=10	Серія 2, n=10
Маса, г Uosm, мкмосмоль/кг H ₂ O	87,00±2,00 115,20±3,47	83,00±1,53 183,38±3,46 P<0,001	83,00±1,53 134,50±8,44 P ₁ <0,05 P ₂ <0,05
Posm, мкмосмоль/кг H ₂ O Uosm/ Posm	299,40±0,66 0,39±0,01	295,10±6,52 0,64±0,01 P<0,001	288,50±1,46 0,47±0,01 P ₁ <0,001 P ₂ <0,001
Екскреція ОАР, мосмоль/год	0,220±0,005	0,100±0,005 P<0,001	0,120±0,006 P ₁ <0,01
Фільтраційна фракція, мосмоль/ (хв·л)	9,30±0,23	0,78±0,04 P<0,001	5,03±0,26 P ₁ <0,001 P ₂ <0,001
Інтенсивність реабсорбції ОАР, %	97,64±0,06	87,06±0,43 P<0,001	97,43±0,25 P ₂ <0,001
Кліренс ОАР, мл/год	0,73±0,02	0,35±0,02 P<0,001	0,40±0,02 P ₁ <0,001 P ₂ <0,05
Реабсорбція H ₂ O, %	93,79±0,29	80,08±0,43 P<0,001	94,90±0,37 P ₂ <0,001
Кліренс осмотично вільної води, %	1,19±0,08	0,19±0,02 P<0,001	0,480±0,004 P ₁ <0,001 P ₂ <0,001
Фракція осмотично вільної води, %	61,50±1,25	34,95±1,22 P<0,001	53,31±2,74 P ₁ <0,01 P ₂ <0,001
Проксимальна реабсорбція ОАР, мосмоль/год	8,73±0,23	0,62±0,04 P<0,001	4,80±0,27 P ₁ <0,001 P ₂ <0,001
Дистальна реабсорбція ОАР, мосмоль/год	0,36±0,02	0,050±0,002 P<0,001	0,19±0,06 P ₁ <0,02 P ₂ <0,05

Примітка. P — показник вірогідності серії 1 відносно контролю; P₁ — показник вірогідності серії 2 відносно контролю; P₂ — показник вірогідності серії 2 відносно серії 1; n — кількість спостережень; Uosm — осмоляльність сечі; Posm — осмоляльність плазми.

рів 2-ї серії фільтрація зменшується лише у 1,8 разу.

Кліренс ОАР вірогідно знижується у щурів обох груп удвічі. Інтенсивність реабсорбції ОАР вірогідно (P<0,001) зменшується у щурів 1-ї серії, цей же показник у тварин 2-ї серії майже не відрізняється від контролю. Аналогічна динаміка змін спостерігається щодо показників реабсорбції води, а це свідчить про затримку води в організмі щурів 1-ї серії.

Слід відмітити, що динаміка змін показників кліренсу осмотично вільної води та її фракції при водному діурезі була дещо іншою. Так, у щурів 1-ї серії дослідів зафіксовано значне падіння показника кліренсу осмотично вільної води (у 6 разів) порівняно з контрольною групою тварин, а у щурів 2-ї серії даний показник знижувався лише у 2,5 разу. Менш вагомими зміни спостерігалися з боку фракції осмотично вільної води, показники якої

знижувались у щурів 1-ї серії у 1,8 разу, а у щурів 2-ї серії — у 1,15 разу, хоча вірогідно відрізнялися між собою.

Враховуючи вищевикладене, можна зробити висновок, що функція нирок у щурів, яким вводили лише Г впродовж 7 діб, значно порушується за рахунок процесів канальцевої реабсорбції, про що свідчить зменшення реабсорбції води й ОАР. Дані порушення суттєво зменшуються у тварин, яким одночасно з Г вводили БК і ПР, але деякі ознаки дисфункції нирок зберігаються. За вагоме порушення найбільш чутливого показника нефротоксичності — стану осморегулювальної функції — свідчить порушення здатності нирок до осмотичного розведення сечі, яка значно менш виражена у щурів 2-ї серії дослідів.

Таким чином, отримані дані дозволяють стверджувати, що курсове введення Г у терапевтичній дозі призводить до значного порушення функції нирок, що зумовлює необхідність контролю функціонального стану нирок у людей, яким призначено даний препарат, а також своєчасного використання нефропротекторів. За отриманими нами даними, як нефропротектори доцільно використовувати БК і ПР, які значно покращують осморегулювальну функцію нирок і, особливо, стан реабсорбції у проксимальних канальцях, що виявляється у поліпшенні показників реабсорбції ОАР, води — і проксимальної, і дистальної. Необхідність нефропротекторної терапії є особливо актуальною у хворих із порушеннями функції нирок, у літніх людей, дітей та вагітних жінок. Проведені дослідження дають підставу рекомендувати використання БК і ПР для корекції порушених ниркових функцій у клінічній практиці при токсичних нефропатіях, індукованих гентаміцином і, можливо, й іншими антибіотиками.



Висновки

1. Курсове введення Г дозою 10 мг/кг маси тіла у білих щурів виявляє нефротоксичну дію, яка базується на порушенні функції канальцевого відділу нефрону.

2. Введення щурам Г суттєво порушує осморегульвальну функцію нирок, зменшує здатність до осмотичного розведення сечі.

3. Сумісне введення БК як енергетичного субстрату та ПР як стабілізатора синтезу макроергів в умовах ушкодження клітин нирок на прикладі гентаміцинової нефропатії свідчить про позитивний вплив даних препаратів на осморегульвальну функцію.

ЛІТЕРАТУРА

1. Берязняков И. Г. Клинико-фармакологическая характеристика аминогликозидов (лекция) // Клини. антибиотикотерапия. — 2002. — № 5 (19). — С. 18-24.

2. Побічна дія антибіотиків аміноглікозидів: гентаміцин / О. П. Вікторов, В. У. Коваленко, І. О. Логінов, В. П. Яйченя // Современ. проблемы токсикологии. — 2002. — № 3. — С. 72-76.

3. Владимірова М. П. Механізми пошкодження і компенсації почек при гентаміцинової нефропатії // Матер. наук. конф. «IV читання ім. В. В. Підвисоцького»: Тези доп. — Одеса, 2005. — С. 29.

4. Владимірова М. П., Топор О. А., Савицький І. В. Вплив бурштинової кислоти на енергетичний обмін нирок білих щурів при експериментальній сулемовій нефропатії // Клінічна та експериментальна патологія: IV нац. конгр. патофізіологів України з міжнар. участю. — 2004. — Т. III, № 2, ч. 2. — С. 364-368.

5. Возіанов О. Ф., Гоженко А. І., Федорук О. С. Гостра ниркова недостатність. — Одеса: Одес. держ. мед. ун-т, 2003. — 376 с.

6. Гоженко А. І., Федорук А. С. Влияние предуктала на развитие и течение острой почечной недостаточности // Нефрология. — 2000. — Т. 4, № 1. — С. 67-71.

7. Ершова С. А. Дисфункция митохондрий у детей (обзор литературы) // Нефрология и диализ. — 2003. — Т. 5, № 4. — С. 344-353.

8. Фармакологическая активность янтарной кислоты и ее лекарственные формы / А. Коваленко, Н. Белякова, М. Романцов и др. // Врач. — 2000. — № 4. — С. 26-27.

9. Олійник С. А. До механізму мембранотропної, антиоксидантної та антитоксичної дії натрію сукцината // Современ. проблемы токсикологии. — 2001. — № 3. — С. 24-26.

10. Наточин Ю. В. Физиология почки: формулы и расчеты. — Л.: Наука, 1974. — 59 с.

11. Тубулоинтерстициальные нарушения при нефротоксическом действии антибиотиков / А. В. Потапова, Ф. У. Дзгоева, И. М. Кутырина и др. // Урология и нефрология. — 1995. — № 3. — С. 11-14.

12. Appel G. B. Aminoglycoside nephrotoxicity // Am. J. Med. — 1990. — Vol. 88, N 3. — P. 16-20.

13. Mingeot-Leclercq M., Tulkens P. M. Aminoglycosides: nephrotoxicity // Antimicrob. Agents Chemother. — 1999. — Vol. 43. — P. 1003-1012.

УДК 616.89-008.46-02:547.96:612.434.14

О. Л. Дроздов, В. І. Чорна

ВПЛИВ НЕЙРОПЕПТИДІВ ВАЗОПРЕСИНОВОГО РЯДУ НА ФІЗИЧНУ ПРАЦЕЗДАТНІСТЬ ЩУРІВ

Дніпропетровська державна медична академія,
Дніпропетровський національний університет

Вступ

Відомо, що вазопресин (ВП) та його аналоги мають позитивний і стійкий вплив на процеси навчання та пам'яті, оптимізуючи консолідацію пам'ятного сліду [1]. Одним із близьких аналогів ВП є 1-дезаміно-8D-ВП, якого пресорний ефект зведений до мінімуму і який має здатність поліпшувати навчання, уповільнювати згасання реакції позбавлення. Мнестичний ефект даного анало-

га був більш вираженим при хронічному введенні, ніж при одноразовому [2].

Під час аналізу поведінкових механізмів Messing і співавтори встановили підвищення рівня бадьорості тварин під впливом дезгліцинамід-аргінін-вазопресину [3]. Skorokova і співавтори, досліджуючи взаємовідношення процесів пам'яті та поведінки при використанні ВП, встановили пригнічення активності тварин у тесті «відкрите поле» [4]. Ана-

ліз поведінкових механізмів дії філогенетичного попередника вазопресину — аргінін-вазотоніну — свідчить про зниження в агресивних щурів кількості прийняття «пози боксера» та подовження терміну реакцій підкорення домінуючій тварині. Виходячи з цього, Brown і співавтори дійшли висновку, що цей пептид знижує рівень загальної збудливості й емоційності щурів [5].

Вважається [6], що вплив вазопресину на мнестичні про-

