

Д. Б. Волошенков¹, П. А. Шандра², О. А. Кащенко¹

ИЗОБОЛОГРАФИЧЕСКИЙ АНАЛИЗ ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ МИГУ-5 С ОБЩЕПРИНЯТЫМИ И НОВЫМИ ПРОТИВОЭПИЛЕПТИЧЕСКИМИ ПРЕПАРАТАМИ В УСЛОВИЯХ МОДЕЛИ 6-Гц ВЫЗВАННЫХ СУДОРОГ У МЫШЕЙ

¹ Одесский государственный медицинский университет,² Одесский национальный университет им. И. И. Мечникова

Несмотря на значительные достижения последних 50 лет в фармакотерапии многих заболеваний ЦНС, существенного прогресса в лечении эпилепсии достичь не удалось. У 20–30 % больных припадки эпилепсии не поддаются терапии существующими лекарственными средствами (ЛС) или развиваются тяжелые побочные эффекты вследствие применения противоэпилептических препаратов (ПЭП) [1; 2]. В связи с этим разработка новых, более эффективных ПЭП, обладающих меньшей токсичностью, — весьма актуальная задача. Ранее проведенные нами исследования показали, что новое координационное соединение дифосфоната германия с никотинамидом МИГУ-5 оказывает выраженное противосудорожное действие в условиях химически-индуцированных, а также максимально-электрошоковых (МЭШ) судорог [3; 4]. Преимущество МИГУ-5 заключается в том, что в дозе, превышающей в 10–20 раз дозу, необходимую для получения противосудорожного действия на модели МЭШ судорог, он оказывал лишь незначительное седативное и миорелаксантное действие. Учитывая то, что новые ПЭП используются лишь в качестве дополнительных препаратов к проводимой противосудорожной терапии, а также то, что у 30–40 % пациентов с эпилепсией

применяется комбинированная политерапия несколькими препаратами, существенный интерес представляло изучение взаимодействия МИГУ-5 с другими ПЭП. Одним из наиболее адекватных подходов к исследованию взаимодействия ПЭП является изоболографический метод, который позволяет оптимально определить такие типы взаимодействия, как суммация, синергизм или антагонизм [5; 6].

Целью настоящей работы явилось исследование с помощью изоболографического метода взаимодействия МИГУ-5 как с традиционными ПЭП (фенитоин, карбамазепин, вальпроевая кислота), так и с новыми (ламотриджин, габапентин, топирамат) на модели 6-Гц судорог у мышей — одной из новых моделей фармакорезистентной эпилепсии [7].

Материалы и методы исследования

Эксперименты проводились на мышах-самцах линии СВА массой 20–25 г. Животные содержались в индивидуальных боксах со свободным доступом к пище и воде, с естественной сменой света и темноты. Модель 6-Гц судорог формировали путем транскорнеальной стимуляции электрическим током (частота 6 Гц, сила 32 мА, продолжительность 0,2 мс прямоугольными

стимулами в течение 3 с). В качестве генерирующего стимулятора использовали “Grass S48”, предварительно нанося на роговицу 0,2%-й раствор лидокаина и 0,9%-й раствор NaCl. Регистрировали число мышей с наличием либо отсутствием судорог, замираний, клонусов передних конечностей, дрожанием вибрисс или тонуса хвоста и общую продолжительность судорог.

В работе использовали МИГУ-5, фенитоин, карбамазепин, вальпроевую кислоту, ламотриджин, топирамат и габапентин. Все препараты растворяли в 0,5%-м растворе метилцеллюлозы и вводили интратрибушинно в объеме 0,2 мл на 20 г массы тела (карбамазепин и вальпроевую кислоту за 15 мин, ламотриджин — за 30 мин, габапентин — за 60 мин, фенитоин и топирамат — за 120 мин до тестирования). Определение времени тестирования основывалось на данных о пике их противосудорожной активности, описанной в литературе [6; 7]. Животным контрольной группы интратрибушинно вводили аналогичный объем физиологического раствора. Контрольная группа включала не менее 10 животных.

С помощью компьютерной программы пробит-анализа (Litchfield, Wilcoxon, 1949) вычисляли ED₅₀. Изоболографический анализ взаимодей-



ствия МИГУ-5 с ПЭП осуществляли в соответствии с методикой, описанной Tallarida [8], Porrecca et al. [9], Luszczki et al. [6]. Для выяснения типа взаимодействия использовали 3 фиксированных соотношения доз компонентов 1:3, 1:1 и 3:1 на модели 6-Гц индуцированных судорог.

Для графического представления типа взаимодействия МИГУ-5 с ПЭП применяли метод изобольных диаграмм, который заключается в следующем: по осям координат, в одинаковом масштабе, откладываются равные доли веществ X и Y, дающие соответствующий регистрируемый эффект, принимаемый за 100%. Линия, соединяющая 50%-е эффекты каждой из пар исследуемых препаратов, отражает эффекты в условиях их отдельного введения на модели 6-Гц вызванных судорог. Если экспериментально установленные точки, отражающие комбинированное действие двух веществ в фиксированных соотношениях, располагаются на этой линии, то это соответствует суммации их действия, если существенно ниже или выше этой линии, то они отражают соответственно потенцирование или антагонизм. Кроме того, определяли индекс взаимодействия для различных фиксированных соотношений между двумя веществами, который представлял соотношение $ED_{50 \text{ эксп}} / ED_{50 \text{ теорет}}$. Данный индекс отражает степень и силу взаимодействия двух веществ. Если он менее 0,7, то это указывает на потенцирование, если равен 1,0 — на суммацию их действия, а если более 1,3, то вещества X и Y проявляют антагонистическое взаимодействие [6; 8; 9].

Одновременно рассчитывали $ED_{50 \text{ теорет}}$ и его стандартную ошибку среднего (SEM). Из уравнений, описанных Tallarida et al. [21], $ED_{50 \text{ теорет}}$ можно выразить следующим образом:

$$(ED_{50})_{\text{теорет}} = f_1 \cdot (ED_{50})_{\text{препарат 1}} + f_2 \cdot (ED_{50})_{\text{препарат 2}},$$

где f_1 — соотношение препарата 1 в общем количестве смеси; f_2 — соответственно соотношение препарата 2.

Для соотношений смеси должно выполняться условие: $f_1 + f_2 = 1$.

Соотношения могут быть выражены в процентах, тогда, например, для соотношения 1:3 уравнение будет иметь следующий вид:

$$25\% \text{ от } (ED_{50})_{\text{препарата 1}} + 75\% \text{ от } (ED_{50})_{\text{препарата 2}} = 100\% (ED_{50})_{\text{теорет}}.$$

Очевидно, что $f_1 = 1/4 \leftrightarrow 0,25$ и $f_2 = 3/4 \leftrightarrow 0,75$. Следуя уравнениям Tallarida et al. [21], можно рассчитать:

$$V(ED_{50})_{\text{теорет}} = (f_1)^2 \cdot V(ED_{50})_{\text{препарат 1}} + (1-f_1)^2 \cdot V(ED_{50})_{\text{препарат 2}},$$

где V — соответственно среднеквадратичное отклонение (СКО) каждого препарата.

Из СКО можно определить SEM соответственно:

$$[SEM(ED_{50})_{\text{теорет}}]^2 = V(ED_{50})_{\text{теорет}}$$

или иначе, записав:

$$SEM(ED_{50})_{\text{теорет}} = \sqrt{V(ED_{50})_{\text{теорет}}},$$

где SEM — стандартная ошибка среднего соответствующего значения ED_{50} ;

sqrt — квадратный корень выражения в скобках.

Зависимость $SEM(ED_{50})$ от ED_{50} можно описать следующим уравнением:

$$SEM(ED_{50}) = 2,3 \times (ED_{50}) \cdot SEM[\log_{10}(ED_{50})].$$

Нарушение координации движения у мышей изучали с помощью методики «вращающегося стержня» [10]. Диаметр стержня равнялся 3 см, скорость вращения 6 об/мин. В этом тесте определяли число мышей, не способных удержаться на «вращающемся стержне» в течение 120 с, что отражает острые неврологические дефекты, являющиеся следствием побочных эффектов ПЭП.

Результаты исследования и их обсуждение

Влияние МИГУ-5 и общепринятых ПЭП на 6-Гц вызванные судороги представлено в табл. 1. Приведенные данные свидетельствуют о том, что МИГУ-5, также как и большинство ПЭП, предотвращал развитие 6-Гц индуцированных судорожных реакций в дозах, которые значительно превышали соответствующие дозы ПЭП в условиях МЭШ судорог. Изоболографический анализ взаимодействия продемонстрировал простое суммирование противосудорожных эффектов в условиях сочетанного применения МИГУ-5 с вальпроевой кислотой, топи-

Таблица 1

Влияние МИГУ-5 и противоэпилептических препаратов на 6-Гц вызванные судорожные реакции и координацию движений в тесте «вращающегося стержня» у мышей

Препараты	ED_{50} , мг/кг, в/бр	TD_{50} , мг/кг, в/бр	ЗИ
МИГУ-5	114,7 (78,3–169,4)	154,3 (138–172)	1,3
Фенитоин	65,0 (39,6–101,4)	59,0 (39,4–61,8)	—
Карбамазепин	49,2 (26,5–79,3)	58,3 (46,2–64,0)	1,2
Вальпроевая кислота	124,0 (88,7–201,8)	371 (346–391)	3,0
Ламотриджин	85,6 (46,5–152,6)	32,3 (23,7–42,6)	—
Топирамат	276,7 (149,3–490,0)	328 (275–377)	1,2
Габапентин	231,3 (107,2–426,0)	214 (207–234)	—

Примечание. ЗИ — защитный (противосудорожный) индекс, представляющий соотношение $TD_{50} : ED_{50}$.



раматом и габапентином (рис. 1, в, д, е; табл. 2). Индекс взаимодействия в указанных комбинациях варьировал в различных соотношениях от 0,72 до 1,26, что подтверждает суммацию эффектов МИГУ-5 и вальпроевой кислоты, топирамата и габапентина. Исключением является комбинация

МИГУ-5 с топираматом в соотношении 1:3. Индекс взаимодействия составляет в этом случае 0,72, что свидетельствует о синергизме действия. Комбинированное применение МИГУ-5 с фенитоином, карбамазепином и ламотриджином сопровождалось значительным потенцированием их про-

тивосудорожных эффектов (см. табл. 2, рис. 1, а, в, е,). Индекс взаимодействия варьировал от 0,59 до 0,73 в разных соотношениях доз двух препаратов, что также свидетельствует о выраженном синергизме их действия.

Результаты исследования влияния МИГУ-5 на нейроток-

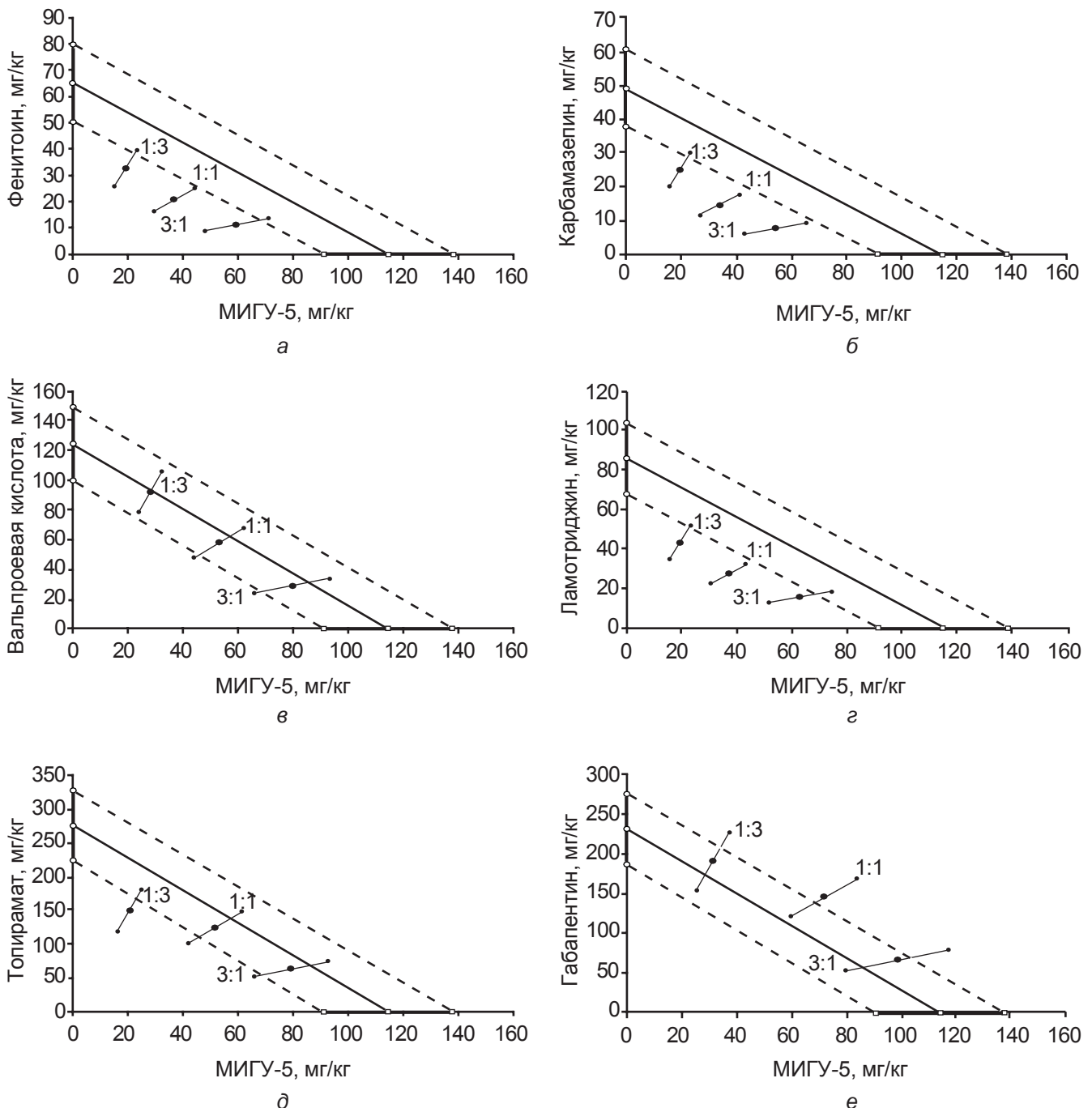


Рисунок. Изоболограммы взаимодействия МИГУ-5 с другими противоэпилептическими препаратами в различных комбинациях (1:1, 1:3, 3:1): а — синергичное взаимодействие МИГУ-5 и фенитоина; б — синергичное взаимодействие МИГУ-5 и карбамазепина; в — суммирование эффектов МИГУ-5 и вальпроевой кислоты; г — синергичное взаимодействие МИГУ-5 и ламотриджина; д — суммирование эффектов МИГУ-5 и топирамата; е — суммирование эффектов МИГУ-5 и габапентина
По оси абсцисс — дозы МИГУ-5, по оси ординат — дозы ПЭП.



**Влияние МИГУ-5 на противосудорожные эффекты
противоэпилептических препаратов
на модели 6-Гц вызванных судорог у мышей**

Комбинации препаратов	Соотношения	ЕД ₅₀ теорет	ЕД ₅₀ экспер	α
МИГУ-5 + фенитоин	1:3	77,4 ± 15,6	51,8 ± 10,9	0,67
	1:1	89,8 ± 17,7	57,5 ± 11,8	0,64
	3:1	102,3 ± 16,9	70,6 ± 13,9	0,69
МИГУ-5 + карбамазепин	1:3	65,6 ± 14,6	44,6 ± 8,7	0,68
	1:1	81,9 ± 13,3	48,3 ± 10,1	0,59
	3:1	98,3 ± 18,4	61,9 ± 12,6	0,63
МИГУ-5 + вальпроевая кислота	1:3	121,7 ± 16,5	120,5 ± 17,8	0,99
	1:1	119,4 ± 17,9	111,0 ± 18,9	0,93
	3:1	117,0 ± 13,1	108,8 ± 18,4	0,93
МИГУ-5 + ламотриджин	1:3	92,9 ± 16,3	62,2 ± 12,2	0,67
	1:1	100,2 ± 19,6	64,1 ± 10,9	0,64
	3:1	107,4 ± 11,1	78,4 ± 14,3	0,73
МИГУ-5 + топирамат	1:3	236,3 ± 29,7	170,1 ± 34,5	0,72
	1:1	195,7 ± 23,8	176,1 ± 32,9	0,90
	3:1	155,2 ± 24,5	142,8 ± 24,2	0,92
МИГУ-5 + габапентин	1:3	202,2 ± 22,9	222,4 ± 42,2	1,10
	1:1	173,0 ± 29,3	218,0 ± 35,9	1,26
	3:1	143,8 ± 18,2	165,4 ± 31,3	1,15

Таблица 3

**Влияние различных противоэпилептических препаратов
и их комбинаций с МИГУ-5 на мышечную координацию
в тесте «вращающегося стержня» у мышей**

Препараты, мг/кг, в/бр	Число мышей с нарушением координации, %
МИГУ-5 (50,0)	0
Фенитоин (32,0)	30
МИГУ-5 + фенитоин (50,0+32,0)	30
Карбамазепин (25,0)	20
МИГУ-5 + карбамазепин (50,0+25,0)	25
Вальпроевая кислота (62,0)	0
МИГУ-5 + вальпроевая кислота (50,0+10,0)	10
Ламотриджин (42,0)	35
МИГУ-5 + ламотриджин (50,0+42,0)	40
Топирамат (138,0)	0
МИГУ-5 + топирамат (50,0+138,0)	0
Габапентин (115,0)	20
МИГУ-5 + габапентин (50,0+115,0)	20

сические эффекты ПЭП в тесте «вращающегося стержня» представлены в табл. 3. Они свидетельствуют о том, что в соотношении доз 1:1 ни в одной из комбинаций препаратов под влиянием МИГУ-5 не наблюдалось ухудшения координации мышечной деятельности.

Таким образом, проведенные исследования показали, что МИГУ-5 оказывает противосудорожное действие на модели 6-Гц вызванных судорог у мышей. Эти данные согласуются с ранее полученными результатами о противосудорожных эффектах МИГУ-5 на моделях МЭШ судорог и химически вызванных судорожных реакций [3; 4]. Особенностью противосудорожного действия МИГУ-5 в условиях 6-Гц вызванных судорог было то, что достижение противосудорожного действия было возможно только лишь при введении больших доз МИГУ-5. Общепринятые ПЭП (фенитоин, карбамазепин, вальпроевая кислота), а также новые ПЭП (ламотриджин, топирамат и габапентин) оказывали противосудорожное действие на модели 6-Гц вызванных судорог в значительно больших дозах, чем на модели МЭШ судорог. Эти данные, в целом, согласуются с результатами других исследований [7] и свидетельствуют о том, что модель 6-Гц вызванных судорог — наиболее адекватная модель фармако-резистентных судорог.

Изоболографический анализ взаимодействия МИГУ-5 с ПЭП показал, что комбинации МИГУ-5 с фенитоином, карбамазепином и ламотриджином проявляют синергизм в противосудорожном действии во всех исследуемых соотношениях доз препаратов (1:3, 1:1, 3:1). Подтверждением синергизма противосудорожного действия МИГУ-5 и других ПЭП служит соответствующее значение индекса взаимодей-

ствия и расположение точек на изоболограмме (см. рис. 1). Кроме того, было показано, что в условиях сочетанного применения МИГУ-5 и вальпроевой кислоты, топирамата и габапентина отмечается простое суммирование их противосудорожных эффектов (см. табл. 2) во всех исследуемых соотношениях доз ЛС. Исклю-

чением является комбинация МИГУ-5 с топираматом в соотношении доз 1:3. В этом случае индекс взаимодействия составил всего 0,7, что свидетельствует о синергизме действия.

Представляет существенный интерес тот факт, что ни в одной комбинации МИГУ-5 с ПЭП не отмечалось взаимо-



действия по антагонистическому типу, а также усиления нейротоксического действия ПЭП в тесте «вращающегося стержня» (см. табл. 3). Последнее имеет особое значение для характеристики нового БАВ, так как показывает, что в условиях сочетанного применения МИГУ-5 и классических ПЭП можно уменьшить дозу ПЭП без существенного снижения выраженности их противосудорожных эффектов, что позволит значительно уменьшить побочное действие ПЭП. Общепринято, что механизм противосудорожного действия фенитоина, карбамазепина и ламотриджина связан, главным образом, с их блокирующим действием на потенциал-зависимые натриевые каналы нейронных мембран [15–17], хотя и имеются некоторые дополнительные особенности механизма действия этих препаратов и, соответственно, особенности их назначения в клинической практике [5; 18]. Общим в механизме противосудорожного действия вальпроевой кислоты и габапентина является активация механизма ГАМК-эргического торможения [18].

Таким образом, можно заключить, что различные механизмы действия ПЭП обуславливают природу суммационного или синергичного типа взаимодействия между МИГУ-5 и исследуемыми ПЭП. В соответствии с данными Deckers et al. [5], синергизм во взаимодействии встречается, как правило, в условиях их комбинированного применения, при этом ведущую роль играют существенные различия в механизмах их действия. Суммация эффектов или аддитивное действие, как правило, наблюдается в том случае, когда препараты обладают сходными механизмами действия. Поскольку молекулярные механизмы противосудорожного действия МИГУ-5 пока остаются недостаточно

выясненными, то, исходя из полученных результатов и данных литературы [11–14], можно предположить, что антиэпилептические эффекты МИГУ-5 обусловлены его взаимодействием с системой ГАМК-бензодиазепин-рецепторного комплекса.

Кроме того, исследования показали, что соотношение доз исследуемых препаратов также влияет на тип их взаимодействия. Например, МИГУ-5 в комбинации с топираматом в соотношении 1:3 оказывает потенцирующее действие, а при соотношениях доз 1:1 и 3:1 отмечается простое суммирование эффектов. Результаты исследований других авторов также подтверждают наши данные [6; 19; 20]. Так, Borowicz et al. [19], используя модель МЭШ показали, что в условиях комбинации габапентина с карбамазепином в соотношении доз 1:1 отмечается суммация, а во всех остальных соотношениях доз — значительное потенцирование их противосудорожных эффектов. Эти данные необходимо учитывать в клинике при выборе рациональной политерапии эпилепсии.

Теоретически, суммация противосудорожного действия препаратов в условиях их комбинированного применения и отсутствия (или минимизации) побочных эффектов — весьма важная проблема, с клинической точки зрения релевантная [6], так как отражает возможность двух ПЭП оказывать такое же противосудорожное действие в более низких дозах, чем в условиях раздельного введения препаратов. Результаты данного исследования получены в условиях однократного введения ПЭП и МИГУ-5 в острых опытах. Результаты свидетельствуют о необходимости дальнейшего выяснения механизмов противосудорожного действия МИГУ-5 на моделях хронической эпилепсии*.

1. Schmidt D. The clinical impact of new antiepileptic drugs after a decade of use in epilepsy // *Epilepsy Res.* — 2002. — Vol. 50. — P. 20-31.

2. Brodie M. Do we need any more new antiepileptic drugs? // *Epilepsy Res.* — 2001. — Vol. 45. — P. 3-6.

3. Волошенко Д. Б., Шандра О. А., Годован В. В. Вплив нової сполуки германію з нікотинамідом на різні форми судомного синдрому // *Одес. мед. журнал.* — 2005. — № 2 (88). — С. 22-25.

4. Germanium diphosphate compound with nicotinamide influence on different forms of seizure activity / D. B. Voloshenkov, V. V. Godovan, V. V. Kresyn, A. A. Shandra // *Epilepsia.* — 2005. — Vol. 46, Suppl. 6. — P. 362.

5. Selection of antiepileptic drug polytherapy based on mechanism of action: the evidence reviewed / C. L. P. Deckers, S. J. Czuczwar, Y. A. Hekster et al. // *Epilepsia.* — 2000. — Vol. 41. — P. 1364-1374.

6. Pharmacodynamic and pharmacokinetic characterization of interaction between levetiracetam and numerous antiepileptic drugs in the mouse maximal electroshock seizure model: an isobolographical analysis / J. J. Luszczki, M. M. Andres, P. Czuczwar et al. // *Epilepsia.* — 2006. — Vol. 47. — P. 10-20.

7. Pharmacological characterization of the 6 Hz psychomotor seizure model of partial epilepsy / M. E. Barton, B. D. Klein, H. H. Wolf, S. White // *Epilepsy Res.* — 2001. — Vol. 47. — P. 217-227.

8. Tallarida R. J. Statistical analysis of drug combinations for synergism // *Pain.* — 1992. — Vol. 49. — P. 93-97.

9. Porreca F., Jiang Q., Tallarida R. J. Modulation of morphine antinociception by peripheral (Leu 5 — enkephalin: a synergistic interaction) // *Eur. J. Pharmacology.* — 1990. — Vol. 179. — P. 463-468.

10. Dunham N. W., Miya T. S. A note on a simple apparatus for detecting neurological deficit in rats and mice // *J. Am. Pharmacology Assoc.* — 1957. — Vol. 46. — P. 208-209.

*Авторы выражают глубокую благодарность и признательность профессору Станиславу Чучвару (Медицинский университет, Люблин, Польша) за помощь и полезные советы при проведении изоболографического и статистического анализа материала.



11. Влияние никотинамида на эпилептическую активность в коре головного мозга / А. А. Шандра, Г. Н. Крыжановский, Р. Ф. Макулькин и др. // Бюл. эксперим. биологии и медицины. — 1980. — № 7. — С. 37-41.

12. Дальнейшее изучение противосудорожных свойств никотинамида / А. А. Шандра, Г. Н. Крыжановский, Л. С. Годлевский и др. // Там же. — 1981. — № 1. — С. 42-45.

13. Шандра А. А., Крыжановский Г. Н. Применение никотинамида и пиридоксаль-5-фосфата для купирования экспериментальной эпилепсии // Там же. — 1981. — № 6. — С. 801-809.

14. Шандра А. А., Крыжановский Г. Н., Никушкин Е. В. Антиэпилептические эффекты комплексной тера-

пии витаминными и противосудорожными препаратами // Журнал невропат. и психиатрии. — 1981. — № 6. — С. 801-809.

15. Macdonald R. L. Antiepileptic drug action // *Epilepsia*. — 1989. — Vol. 30 (1). — P. 19-28.

16. Macdonald R. L., Kelly K. M. Antiepileptic drug mechanism of action // *Epilepsia*. — 1995. — Vol. 36. — P. 2-12.

17. Stefani A., Spadoni F., Berardi G. Voltage-activated calcium channels: targets of antiepileptic drug therapy? // *Epilepsia*. — 1997. — Vol. 38. — P. 959-965.

18. Czuczwar S. J., Patsalos N. P. The new generation of GABA enhancers: potential in the treatment of epi-

lepsy // *CNS Drugs*. — 2001. — Vol. 15. — P. 339-350.

19. Effect of gabapentin on the anticonvulsant activity of antiepileptic drugs against electroconvulsions in mice — an isobolographic analysis / K. K. Borowicz, M. Swiader, J. Luszczki, S. J. Czuczwar // *Epilepsia*. — 2002. — Vol. 43. — P. 956-963.

20. Luszczki J., Czuczwar S. J. Isobolographic and subthreshold methods in the detection of interaction between oxcarbazepine and conventional antiepileptics — a comparative study // *Epilepsy Res*. — 2003. — Vol. 56. — P. 27-42.

21. Tallarida R. J., Stone D. J., Ruffa R. B. Efficient designs for studying synergistic drug combinations // *Life Sci*. — 1997. — Vol. 61. — PL 417-425.

УДК 612.46:546.173:577.15:599.323.4

С. И. Доломатов, В. С. Лапай, В. С. Шпак

ОСОБЕННОСТИ РЕАКЦИИ ПОЧЕК БЕЛЫХ КРЫС НА НИТРИТ НАТРИЯ В УСЛОВИЯХ БЛОКАДЫ АНГИОТЕНЗИН-I-ПРЕВРАЩАЮЩЕГО ФЕРМЕНТА

Одесский государственный медицинский университет

Введение

По данным литературы, нитриты и нитраты эндогенного происхождения постоянно присутствуют в плазме крови человека и животных, являясь основным метаболитом молекулы оксида азота и субстратом в процессах ресинтеза молекулы NO по нитрит-редуктазному пути [1]. Установлено, что скорость образования нитратов и нитритов в организме объективно отражает темпы продукции оксида азота [2]. Также показано, что почки принимают участие в поддержании постоянного уровня нитритов и нитратов во внеклеточной жидкости [3; 4]. Между тем, влияние малых доз экзогенных нитритов, наиболее физиологически актив-

ных метаболитов NO, на состояние органов и функциональных систем человека и животных изучено недостаточно.

Целью данной работы было изучение влияния блокатора ангиотензин-I-превращающего фермента на деятельность почек белых крыс в условиях продолжительного потребления нитрита натрия.

Материалы и методы исследования

Работа выполнена на беспородных белых крысах-самцах. Поступление нитрита натрия осуществляли выпаиванием животных (масса тела 190–260 г) водным раствором нитрита натрия (50 мг/л) в течение 7 сут (n=10). Кроме того, была проведена серия

экспериментов с одновременным выпаиванием водным раствором нитрита натрия (50 мг/л) и каптоприла (10 мг/л) в течение 7 сут (n=20). Полученные результаты сравнивали с соответствующим возрастным контролем — по 15 крыс в каждой группе. Функцию почек исследовали в условиях 5%-й водной нагрузки. Мочу собирали в течение 2 ч. Из эксперимента крыс выводили путем декапитации под легкой эфирной анестезией. Кровь стабилизировали гепарином, центрифугировали при 3000 об/мин 15 мин. В полученных образцах мочи и плазмы определяли следующие показатели: осмоляльность криоскопическим методом на осмометре модели 3D3 (США), концентрацию креатинина фо-

