

УДК: 615.243.2.57.089.5.00.5

**Механізми біохімічних порушень водно-електролітного обміну у спонтанно гіпертензивних щурів та перспектива їх корекції похідними хінолон-карбонових кислот**  
**О.І.Набока**

*Національний фармацевтичний університет (Харків, Україна)  
patology@ukrfa.kharkov.ua*

В роботі представлені результати вивчення біохімічних порушень водно-електролітного обміну у спонтанно гіпертензивних щурів (SHR). Показано, що основними механізмами порушень водно-електролітного гомеостазу у SHR є підвищення концентрації іонів калію, натрію, хлору, креатиніну плазми та загального білка. Показники сечовини не змінюються. Механізми біохімічних порушень електролітного обміну у SHR можна пояснити ранньою гіперкреатинемією поряд з мікроальбумінурією, які призводять до порушення функції нирок при артеріальній гіпертензії. В дослідженні показано можливість фармакологічної корекції порушень водно-електролітного обміну за допомогою карборену – нового похідного хінолон-карбонових кислот. Механізми реалізації антигіпертензивного ефекту карборену базуються на зниженні концентрації в крові SHR основних електролітів і активації азотвидільної функції нирок.

Ключові слова: *водно-електролітний обмін, SHR, хінолон-карбонові кислоти, карборен.*

**Вступ**

В останні роки дослідниками вивчено спеціальні трансгенні лінії щурів зі спонтанною артеріальною гіпертензією, що є адекватною моделлю даного захворювання у людей. З цією патологією тварини народжуються, що розширило можливість експериментального вивчення як патогенетичних механізмів розвитку артеріальної гіпертензії, так і можливості її фармакокорекції (Тарасова та ін., 2004; Чекман та ін., 2007; Martin et al., 2005; Firbas et al., 2005). Артеріальна гіпертензія супроводжується значними метаболічними порушеннями водно-електролітного обміну (Мальцев, Казимирко, 2004).

Одним з найважливіших біохімічних показників, які характеризують порушення електролітного гомеостазу, є зміни обміну іонів  $K^+$ ,  $Na^+$  і  $Cl^-$  та стану небілкових (креатинін, сечовина) азотистих речовин та білка. Креатинін та сечовина є ранніми та найбільш інформативними маркерами порушення функціонального стану нирок при артеріальній гіпертензії (АГ), а їх рівень характеризує стан азотвидільної функції нирок (Камышников, 2000; Кобалова, Котовская, 2007).

У зв'язку з цим, **метою даного дослідження** стало вивчення механізмів біохімічних порушень водно-електролітного обміну у гіпертензивних щурів та перспективи їх корекції карбореном – новим похідним хінолон-карбонових кислот.

**Матеріали та методи дослідження**

Досліди проведені на 32 спонтанно гіпертензивних щурах (SHR) вагою 248–431 г (розплідник лабораторних тварин «Біомодельсервіс», м. Київ). В період акліматизації після перевезення з розплідника (2 тижні) та протягом експерименту щури знаходилися в віварії при 20–25°C, вологості не більш 50%, природному світловому режимі «день-ніч», в стандартних пластикових клітках, на стандартному харчовому раціоні (Коваленко та ін., 2001).

Вплив на артеріальний тиск (АТ) та частоту серцевих скорочень (ЧСС) субстанції карборен вивчали при одноразовому (I серія дослідів) і 7-денному (II серія дослідів) введенні щурам (при вивченні водно-сольового обміну).

Вплив на електролітний склад крові та стан реноваскулярної системи субстанції карборен досліджували при його 7-денному (у щурів II серії дослідів) введенні, визначаючи в крові концентрацію іонів калію, натрію та хлору, а також вміст креатиніну, сечовини та рівень загального білка.

Препаратами порівняння були пігулки Гіпотіазид, які містять 25 мг гідрохлортіазиду («Хіноїн», Угорщина, серія 0627), та пігулки Берліпріл, які містять 5 мг еналаприлу малеата («Берлін-Хемі АГ», Німеччина, серія 71002).

Доза карборену і гідрохлортіазиду 10,7 мг/кг (за діючою субстанцією) є максимально ефективною діуретичною дозою, як було встановлено в проведених раніше експериментах (Набока, 2007). Доза еналаприлу 5 мг/кг відповідає діапазону добових доз для людини з розрахунком коефіцієнта перерозрахунку на щурів, а також коливається в діапазоні фармакологічно його активних доз в експерименті (Компендиум ..., 2005; Кобалова, Котовская, 2007; Справочник Видаль ..., 2007).

АТ та ЧСС у щурів реєстрували в хвостовій артерії неінвазивним методом за допомогою реєстратора артеріального тиску BP Recorder («Ugo Basile», Італія). На підставі отриманих результатів в кожній серії дослідів формували однорідні за рівнем АТ групи. В день дослідів у щурів реєстрували вихідний рівень АТ та відразу після цього їм вводили в шлунок карборен та референтні препарати.

Ефекти препаратів, що порівнюються, оцінювали за зміненням АТ відносно вихідного рівня, приймаючи його за 100%. Згідно із загальноприйнятими в біології підходами антигіпертензивний ефект препаратів розраховували як в цілому в кожній експериментальній групі, так і окремо в підгрупах щурів, у яких АТ під впливом вивчених препаратів знижується на 5% та більше відносно вихідного рівня. Це дозволило глибше оцінити потенційні антигіпертензивні властивості карборену.

#### *I серія дослідів*

Досліди при одноразовому введенні карборену та гідрохлортіазиду проведені на 8 щурах-самцях. Після введення препаратів АТ і ЧСС у щурів реєстрували через 2, 4, 6, 24 і 27 годин. Вибір вказаних інтервалів часу заснований на даних літератури щодо динаміки та тривалості антигіпертензивних ефектів гідрохлортіазиду при внутрішньошлунковому введенні (Справочник Видаль ..., 2007; Компендиум ..., 2005).

#### *II серія дослідів*

Досліди при 7-денному введенні карборену, гідрохлортіазиду і еналаприлу проведені на 24 щурах-самцях. Препарати, які порівнюються, вводили 1 раз в день протягом 7 днів. Контрольній групі нелікованих щурів щоденно внутрішньошлунково вводили 0,9% розчин натрію хлориду в еквівалентному об'ємі (0,2 мл/200 г).

На 7 день після початку експерименту через 4 години після останнього введення препаратів у щурів реєстрували АТ і ЧСС.

Відразу після реєстрації АТ і ЧСС проводили евтаназію тварин методом декапітації, в крові визначали вміст креатиніну та сечовини за допомогою тест-наборів («Pliva-Lachema Diagnostika», Чехія) та рівень загального білка за допомогою тест-набору («Філісіт-Діагностика», Україна). Вміст в крові концентрації іонів  $K^+$ ,  $Na^+$  і  $Cl^-$  визначали за допомогою аналізатора  $Na/K/Cl$  «Easylyte» («Medica», США) з використанням проточних іонселективних електродів.

Статистичну обробку результатів проводили з використанням пакету статистичного аналізу електронних таблиць Excel (Лапач и др., 2000). Розраховували середні значення показників ( $\bar{x}$ ) та стандартну помилку ( $S\bar{x}$ ). Вірогідність різниць між середніми визначали за критерієм Стьюдента. Вірогідність отриманих результатів оцінювали на рівні значності не менш 95% ( $P \leq 0,05$ ) (Сернов, Гацура, 2000).

### **Результати та обговорення**

Вплив карборену на артеріальний тиск та частоту серцевих скорочень у спонтанно гіпертензивних щурів ми вивчали, вимірюючи вихідний АТ і ЧСС, у всіх дослідних щурів ( $n=32$ ). Вихідний АТ складав в середньому  $182,0 \pm 2,92$  мм рт. ст., що на 28–34 % вище фізіологічних значень цього показника у нормотензивних щурів (120–130 мм рт. ст.). ЧСС у всіх дослідних щурів в середньому складала  $497 \pm 8,9$  уд./хв.

#### *I серія дослідів*

Одноразове введення щурам карборену в дозі 10,7 мг/кг викликало у всіх тварин в групі поступове помірне та кількісно різне зниження АТ. Максимальний антигіпертензивний ефект препарату сягає до 6 годин спостереження, коли рівень АТ в середньому по групі знижувався на 13,6% (табл. 1).

До 24 годин спостереження антигіпертензивний ефект препарату зберігався у 3 з 5 щурів (60%), а середній рівень АТ щурів цієї групи залишався вірогідно нижчим вихідного рівня на 8,5%. Через 27 годин після введення субстанції середнє значення АТ в цієї групі щурів поверталось до вихідного рівня.

Препарат порівняння гідрохлортіазид також викликав схоже з карбореном за динамікою, але дещо менш виразне, поступове зниження АТ протягом перших 6 годин спостереження. Максимальний вірогідний рівень антигіпертензивного ефекту гідрохлортіазиду реєструвався до 6 годин та складав 8,7%. Через 24 години після введення гідрохлортіазиду тільки у 1 з 3 щурів (33%) АТ залишалося нижче вихідного на 8,4%, а середнє значення АТ у щурів цієї групи не відрізнялось від вихідного рівня (табл. 1).

Протягом всіх 27 годин спостереження карборен і гідрохлортіазид не чинили суттєвого впливу на ЧСС, рівні якої були схильні до незначних коливань (табл. 1).

Таким чином, карборен при одноразовому внутрішньошлунковому введенні спонтанно гіпертензивним щурам в дозі 10,7 мг/кг чинив суттєвий антигіпертензивний ефект, максимум якого розвивався через 6 годин та складав 13,6% ( $-24,0$  мм рт. ст.), а його виразність та тривалість дещо перевищували антигіпертензивну активність гідрохлортіазиду (8,7%, або  $-15,0$  мм рт.ст.). Отримані

нами результати по відношенню до гідрохлортіазиду збігаються з даними літератури (Компендиум ..., 2005).

**Таблиця 1.**  
**Вплив одноразового внутрішньошлункового введення субстанції карборен (10,7 мг/кг) і гідрохлортіазиду (10,7 мг/кг) на АТ і ЧСС у спонтанно гіпертензивних щурів**

Препарати	АТ, мм рт.ст.										
	вихід.	через 2 год.		через 4 год.		через 6 год.		через 24 год.		через 27 год.	
	абс.	абс.	ΔАТ	абс.	ΔАТ	абс.	ΔАТ	абс.	ΔАТ	абс.	ΔАТ
Карборен (n=5)	176±5,1	165±7,1	-11,0 (6,2%)	165±4,2	-11,0 (6,2%)	152±1,2 <sup>1</sup>	-24,0 (13,6%)	161±1,9 <sup>1</sup>	-15,0 (8,5%)	180±6,5	+4,0 (2,2%)
Гідрохлортіазид (n=3)	172±6,0	167±4,4	-5,0 (2,9%)	167±1,7	-5,0 (2,9%)	157±4,4 <sup>1</sup>	-15,0 (8,7%)	167±1,8	-5,0 (2,9%)	167±3,3	-5,0 (2,9%)
ЧСС, уд./хв.											
	вихід.	через 2 год.		через 4 год.		через 6 год.		через 24 год.		через 27 год.	
	абс.	абс.	ΔЧСС	абс.	ΔЧСС	абс.	ΔЧСС	абс.	ΔЧСС	абс.	ΔЧСС
Карборен (n=5)	440±22	460±35	+20	450±38	-10	430±29	-100	432±27	-8	420±33	-20
Гідрохлортіазид (n=3)	463±38	523±32	+60	530±21	+67	523±23	+60	473±33	+10	500±17	+37

Примітки:

1. n – кількість тварин;
2. <sup>1</sup> – p<0,05 відносно вихідного рівня;
3. у дужках – ΔАТ відносно вихідного рівня у %.

#### II серія дослідів

Карборен при 7-денному введенні викликав у 4 з 6 щурів в групі (66,7%) зниження АТ, більше 5%. Індивідуальні зниження АТ (ΔАТ) у цих 4 щурів, чутливих до терапії карбореном, коливалися від 20 до 60 мм рт. ст., або 12,1–28,6 %. Середній антигіпертензивний ефект субстанції у цих 4 щурів складав 17,1%, тобто був вищим, ніж після одноразового введення карборену. При цьому середній рівень АТ в цей період у щурів даної підгрупи знижувався вірогідно нижче вихідного рівня (табл. 2).

Два щури виявилися резистентними до антигіпертензивної дії карборену (зниження АТ в них було менше 5%). У зв'язку з цим, при розрахунку в цілому в групі із 6 щурів середній ефект досліджуваної субстанції через 4 години після останнього введення складав 12,8% та відбивався в помітній тенденції до зниження середнього рівня АТ відносно вихідного рівня. Разом з цим, середнє зниження АТ (ΔАТ) в групі з 6 щурів вірогідно перевищує ΔАТ в нелікованому контролі (див. табл. 2).

**Таблиця 2.**  
**Вплив 7-денного внутрішньошлункового введення карборену, гідрохлортіазиду і еналаприлу на динаміку АТ і ЧСС у спонтанно гіпертензивних щурів**

Препарати	n	АТ, мм рт. ст.			ЧСС, уд./хв.	
		вихід.	7 діб	ΔАТ	вихід.	7 діб
Контроль, неліковані щури	6	183±7,7	183±9,2	-0,83±2,72	513±15	525±16
Карборен	всього – 6	189±7,7	165±9,1 <sup>3</sup>	-24,2±9,5 <sup>2</sup> (12,8%)	513±24	493±10
	чутл. – 4	191±10,3	155±8,4 <sup>1</sup>	-36,25±8,98 <sup>2</sup> (17,1%)	-	-
Гідрохлортіазид	всього – 6	184±7,7	168±3,1	-15,8±7,2 (8,7%)	503±11	511±11
	чутл. – 3	198±9,3	170±5,8	-28,3±10,1 <sup>2</sup> (14,1%)	-	-
Еналаприл	6	193±9,5	155±4,5 <sup>1,2,4</sup>	-38,3±9,6 <sup>2</sup> (19,8%)	517±12	507±11

Примітки:

1. n – кількість тварин, які використовуються при розрахунку середньої величини;
2. <sup>1</sup> – p<0,05 відносно вихідного рівня;
3. <sup>2</sup> – p<0,05 відносно нелікованого контролю;
4. <sup>3</sup> – p<0,05 відносно групи еналаприл;
5. <sup>4</sup> – p<0,05 відносно групи гідрохлортіазид;
6. у дужках – ΔАТ відносно вихідного рівня у %.

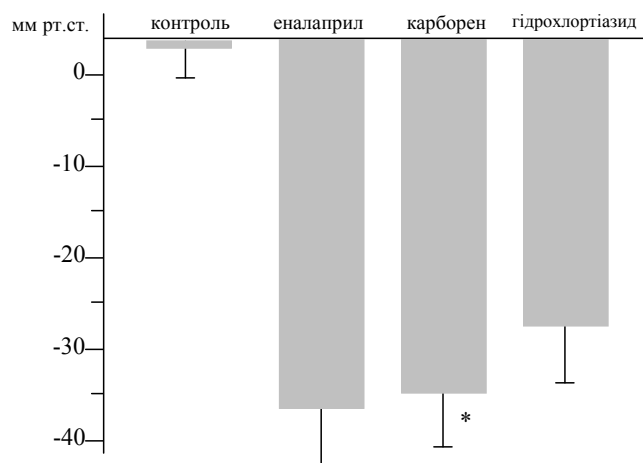
В групі щурів, яким вводили препарат порівняння гідрохлортіазид, на 7 добу у 3 з 6 щурів (50%) зареєстровані індивідуальні зниження АТ від 10 до 45 мм рт. ст., або на 5,6–28,1 %. Середнє зниження АТ ( $\Delta$ АТ) у цих 3-х щурів складало 14,1%, маючи тенденцію до більш низького рівня, в порівнянні з дією карборену у чутливих щурів (табл. 2).

Три інші щури (50%) в групі були резистентними до дії гідрохлортіазиду (в групі карборену таких тварин було менше – 2 з 6, або 33,3%). У зв'язку з цим, при розрахунку в цілому по групі з 6 щурів середнє зниження АТ ( $\Delta$ АТ) через 4 години після останнього введення склало тільки 8,7%, не відрізняючись вірогідно від  $\Delta$ АТ в нелікованому контролі (табл. 2). Той факт, що як при одноразовому, так і при 7-денному введенні гідрохлортіазиду зниження АТ в середньому по групі з 6 щурів складало 8,7%, можливо, свідчив про досягання максимального його ефекту при використанні дози 10,7 мг/кг.

В групі еналаприл на 7-й день введення у всіх 6 щурів АТ знижувалося більш ніж на 5%, тобто всі тварини були чутливими до дії еналаприлу. Середній антигіпертензивний ефект препарату складав 19,8%.

Середній рівень АТ в цей період в цілому по групі еналаприл був вірогідно нижче як відносно вихідного контролю, так і відносно груп карборену, гідрохлортіазиду і нелікованого контролю, але статистично не відрізнявся від АТ в підгрупі щурів, чутливих до терапії субстанцією карборен (табл. 2).

7-денне введення карборену, як і референтних препаратів гідрохлортіазиду і еналаприлу, не чинило впливу на ЧСС (табл. 2). В цілому, препарати, що порівнюються при 7-денному введенні у чутливих спонтанно гіпертензивних щурів, можна розташувати в наступній послідовності за величиною зменшення антигіпертензивного ефекту: еналаприл (19,8%)  $\geq$  карборен (17,1%)  $\geq$  гідрохлортіазид (14,1%) (рис. 1).



**Рис. 1. Середнє зниження АТ ( $\Delta$ АТ) у чутливих до антигіпертензивної терапії SHR-щурів під впливом 7-денного внутрішньошлункового введення карборену (10,7 мг/кг), гідрохлортіазиду (10,7 мг/кг) і еналаприлу (5 мг/кг)**

\* –  $p \leq 0,05$  відносно нелікованого контролю.

При аналізі отриманих результатів нами враховувалися наступні фактори та обставини.

По-перше, звертало увагу те, що в I серії дослідів, виконаних на самицях, у всіх щурів антигіпертензивний ефект, як карборену, так і гідрохлортіазиду, був достатньо відчутним, завжди перевищуючи 5%-й рівень (6%–18%). На відміну від цього, в II серії дослідів, виконаних на самцях, частина щурів виявилась малочутливою до дії карборену і гідрохлортіазиду. Вірогідно, відносно цих речовин виявлялася відома закономірність, що самиці більш високочутливі до дії багатьох ксенобіотиків, в тому числі і лікарських засобів (Машковский, 2007).

По-друге, у людини антигіпертензивна дія тiazидних діуретиків розвивається через 3–4 дні постійного їх застосування, але для нейтралізації контррегулюючих механізмів у відповідь на індуковане з початку лікування зниження АТ та отримання стабільного оптимального ефекту, як правило, потрібно 3–4 тижні (Компендиум ..., 2005; Справочник Видаль ..., 2007). Крім того, переконливо доведено, що при використанні монотерапії досягнення цільових рівнів АТ, прийнятих Європейським суспільством з лікування гіпертонії і Європейським суспільством кардіологів, можливо лише в 30–50 % хворих з АТ (Кобалова, Котовская, 2007).

Тому, в сукупності з цими клінічними даними, отримані результати про вірогідне зниження рівня АТ під впливом карборену при одноразовому введенні у всіх тварин і при 7-денному введенні у 66,7% чутливих щурів в групі свідчать, по-перше, про наявність у карборену суттєвого антигіпертензивного

ефекту, а, по-друге, дозволяють припустити, що для отримання антигіпертензивного ефекту у щурів, резистентних до терапії субстанцією карборен, необхідно більш тривале її введення.

Слід також враховувати, що АТ у щурів у 7-добовому експерименті реєстрували через 4 години після останнього введення субстанції, а не на максимумі його антигіпертензивної дії, яка при одноразовому введенні спостерігалася через 6 годин після введення карборену.

По завершенні 7-денного експерименту в крові контрольних нелікованих спонтанно гіпертензивних щурів концентрація іонів калію, натрію і хлору складала відповідно 6,82 ммоль/л, 141,8 ммоль/л і 106 ммоль/л (див. табл. 3), при фізіологічній нормі цих показників у нормотензивних нелінійних щурів відповідно 4,5–7,4 ммоль/л, 144,0–157,7 ммоль/л і 103–114 ммоль/л (Камышников, 2000). Слід відмітити, що в порівнянні з нормотензивними лінійними щурами (Wistar) для SHR показано незначне, але статистично значуще підвищення в крові рівня іонів натрію й хлору і, навпаки, зниження концентрації іонів калію. На думку спеціалістів, такі порушення електролітного балансу крові у спонтанно гіпертензивних щурів зумовлені патологічним впливом підвищеного АТ (Yang et al., 2004; Fukuda et al., 2004).

Як видно з табл. 4, у цих же контрольних тварин вміст сироваткового креатиніну, сечовини та загального білка складав в середньому відповідно 81,5 мкмоль/л, 6,8 ммоль/л і 63 г/л при фізіологічній нормі цих показників у нормотензивних нелінійних щурів відповідно 62,48–77,44 мкмоль/л, 2,9–10,7 ммоль/л і 69–76 г/л. Таким чином, вміст тільки одного з показників – сечовини – відповідав рівню норми у здорових нелінійних щурів (Камышников, 2000). Підвищений вміст креатиніну на фоні дещо зниженого вмісту загального білка дозволяв припустити наявність у SHR прогресуючої ниркової недостатності як патогенетично взаємопов'язаного компонента кардіоренального континууму, який виникає внаслідок системного підвищення АТ. Як відомо, гіперкреатинемія, поряд з мікроальбумінурією, – це ранній і найбільш інформативний маркер порушення функції нирок при артеріальній гіпертензії (Кобалова, Котовская, 2007). Зменшення загальної кількості білка в крові виникало, як правило, за рахунок зниження кількості альбумінів (Камышников, 2000). Виходячи з цього, можна обґрунтовано припустити, що гіпопротеїнемія, яка спостерігається у нелікованих спонтанно гіпертензивних щурів, відбивала зростаючу мікроальбумінурію, що є постійним і патогенетично важливим компонентом нефротичного синдрому (Камышников, 2000; Кобалова, Котовская, 2007).

Разом з цим, дані порівнювальних досліджень метаболічного профілю крові спонтанно гіпертензивних і нормотензивних лінійних щурів досить суперечливі (Yang et al., 2004; Fukuda et al., 2004). На думку спеціалістів, це пояснюється значними коливаннями рівня сироваткового білку та небілкових азотовмісних речовин залежно від статі та віку тварин (Fukuda et al., 2004).

В групі щурів, які отримували карборен, в цілому не зареєстровано суттєво значущих змін електролітного складу крові по відношенню до  $K^+$ ,  $Na^+$  і  $Cl^-$ , концентрації яких підлягали лише незначним коливанням відносно нелікованого контролю (табл. 3). В той же час, у 4 з 6 щурів, які стали чутливими до антигіпертензивної дії карборену, спостерігалася вірогідне підвищення (на 16%) концентрації іонів калію. Отримані результати і дані літератури про профіль калію в крові SHR дає основу припустити, що в реалізації антигіпертензивної активності карборену певну роль відіграє зниження екскреції калію нирками (Рациональная фармакотерапия ..., 2005).

В цій же групі внутрішньошлункове введення карборену не чинило статистично значущого впливу на вміст креатиніну, сечовини та загального білку, який складав відповідно 77,8 мкмоль/л, 3,5 ммоль/л і 65,1 г/л (табл. 4). Разом з тим, слід зазначити, що спрямованість змін креатиніну та загального білку в крові SHR має позитивний характер внаслідок тенденції до відновлення даних показників до рівня фізіологічної норми у здорових нормотензивних щурів (Западнюк, 1996). Щодо змін рівня сечовини в крові, то, як видно з представлених даних (табл. 4), хоча її зниження на 49% не стало статистично вірогідним, цю динаміку слід розглядати як позитивну в плані активації азотвидільної функції нирок.

Поряд з цим, коливання показника сироваткової сечовини в широких межах може бути обумовлено високою пластичністю та варіабельністю даного показника, рівень якого, як відомо, динамічно реагує навіть на невеликі зміни функціонального стану організму (Камышников, 2000).

В групі щурів, які отримували гідрохлортіазид, внутрішньошлункове введення препарату в дозі 10,7 мг/кг викликало у всіх щурів, як чутливих, так і резистентних до його дії, вірогідне зниження концентрації натрію і хлору в крові в порівнянні з нелікованим контролем (табл. 3). Виходячи з відомих даних про механізм антигіпертензивної дії гідрохлортіазиду, його вплив на електролітний склад крові обґрунтовано можна вважати наслідком пригнічення реабсорбції  $Na^+$  і  $Cl^-$  в початковій частині дистальних каналців нирок (Рациональная фармакотерапия ..., 2005).

Таблиця 3.

Вплив карборену на електролітний склад крові у спонтанно гіпертензивних щурів при 7-денному внутрішньошлунковому його введенні

Препарати	n	K <sup>+</sup> , ммоль/л	Na <sup>+</sup> , ммоль/л	Cl <sup>-</sup> , ммоль/л
Контроль, неліковані щури	6	6,82±0,203	141,8±1,37	106,0±1,11
Гіпертензивні щури + карборен	всього – 6	7,72±0,314 <sup>2,3</sup> (113%)	136,1±3,25 (96%)	101,6±3,07 (96%)
	чутливих – 4	7,90±0,446 <sup>1</sup> (116%)	134,2±4,35 (95%)	102,4±6,56 (97%)
Гіпертензивні щури + гідрохлортіазид	всього – 6	6,83±0,172 (100%)	136,2±1,53 <sup>1</sup> (96%)	98,8±1,58 <sup>1</sup> (93%)
	чутливих – 4	6,98±0,344 (102%)	137,0±1,08 <sup>1</sup> (97%)	100,1±2,29 <sup>1</sup> (94%)
Гіпертензивні щури + еналаприл	6	6,58±0,109 (96%)	137,5±2,19 (97%)	100,8±1,41 <sup>1</sup> (95%)

Примітки:

1. n – кількість тварин, які використовуються при розрахунку середньої величини;
2. <sup>1</sup> – p≤0,05 відносно нелікованого контролю;
3. <sup>2</sup> – p≤0,05 відносно групи гідрохлортіазиду;
4. <sup>3</sup> – p≤0,05 відносно групи еналаприлу;
5. у дужках – рівень відносно нелікованого контролю у %.

Таблиця 4.

Вміст креатиніну, сечовини та загального білку в крові у спонтанно гіпертензивних щурів та вплив на ці показники карборену при 7-денному внутрішньошлунковому його введенні

Препарати	n	Креатинін, мкмоль/л	Сечовина, ммоль/л	Загальний білок, г/л
Контроль, неліковані щури	6	81,5±3,41	6,8±1,49	63,0±3,19
SHR-щури + карборен	всього – 6	77,8±2,03 <sup>2</sup> (95%)	3,5±0,63 <sup>2</sup> (51%)	65,1±4,02 <sup>2</sup> (103%)
	чутливих – 4	77,8±2,27 <sup>2</sup> (95%)	3,8±0,752 (56%)	67,5±5,85 (107%)
SHR-щури + гідрохлортіазид	всього – 6	77,8±8,87 (95%)	4,8±1,50 (71%)	62,7±2,62 <sup>3</sup> (100%)
	чутливих – 4	88,9±8,49 (109%)	7,0±2,50 (103%)	65,7±2,62 <sup>3</sup> (104%)
SHR-щури + еналаприл	6	98,2±7,12 (120%)	9,1±2,05 (134%)	100,3±13,78 <sup>1</sup> (159%)

Примітки:

1. n – кількість тварин, які використовуються при розрахунку середньої величини;
2. <sup>1</sup> – p≤0,05 відносно нелікованого контролю;
3. <sup>2</sup> – p≤0,05 відносно групи еналаприлу;
4. <sup>3</sup> – p≤0,05 відносно групи гідрохлортіазиду;
5. у дужках – рівень відносно нелікованого контролю у %.

В цих же тварин гідрохлортіазид не викликав вірогідних змін вмісту креатиніну, сечовини та загального білка в крові в порівнянні з нелікованим контролем (табл. 4). Слід відмітити, що у щурів, чутливих до антигіпертензивної дії гідрохлортіазиду, відмічена тенденція до зростання рівня креатиніну в крові до 109% відносно нелікованих контрольних тварин. Відомо, що гіперкреатинемія є характерним для тіазидних діуретиків побічним нефротоксичним ефектом, виразність якого зростає зі збільшенням дози та тривалості застосування препарату (Рациональная фармакотерапия ..., 2005).

В групі SHR, які отримували еналаприл, 7-денне лікування не чинило впливу на вміст іонів калію і натрію, але вірогідно знижувало рівень хлору в крові (табл. 3). Еналаприл-індуковане зменшення концентрації Cl<sup>-</sup> можна розглядати як позитивний ефект, спрямований на нормалізацію електролітного балансу крові у спонтанно гіпертензивних щурів.

У цих же тварин внутрішньошлункове введення еналаприлу викликало тенденцію до підвищення в 1,2 рази вмісту креатиніну і в 1,3 рази рівня сечовини та статистично значуще зростання в 1,6 рази кількість загального білка в крові (табл. 4). Подібні ефекти (наростання креатиніну, сечовини та гіперпротеїнемія), які розцінюються як побічні, зумовлені особливостями антигіпертензивної дії еналаприлу. Відомо, що антигіпертензивні засоби, механізм дії яких пов'язаний з інгібуванням ангіотензинперетворюючого ферменту, викликають зниження продукції ангіотензину-II, різко зменшують швидкість клубочкової фільтрації, яка контролюється ангіотензином, та внутрішньоклубочковий тиск в нирках, і, як наслідок, викликають транзиторне підвищення креатиніну і сечовини в крові (Марчук, Воеводина, 2005; Метелица, 2002). Як видно з табл. 4, в порівнянні з

референтним препаратом – еналаприлом досліджувана субстанція карборен не чинила негативного впливу на фільтраційну здатність нирок, про що свідчили статистично значущі відмінності між відповідними дослідними групами по відношенню рівня білка і небілкових азотовмісних речовин крові (креатинін, сечовина).

### Висновки

1. У спонтанно гіпертензивних щурів розвиваються порушення водно-електролітного гомеостазу, що відбивається в підвищенні концентрації іонів калію, натрію, хлору, креатиніну плазми та загального білка. Показники сечовини у SHR не змінюються.

2. Механізми біохімічних порушень електролітного обміну у SHR можна пояснити ранньою гіперкреатинемією поряд з мікроальбумінурією, які призводять до порушення функції нирок при артеріальній гіпертензії.

3. Механізми реалізації антигіпертензивного ефекту карборену базуються на зниженні концентрації в крові SHR основних електролітів і активації азотвидільної функції нирок.

### Список літератури

Западнюк В.И. Лабораторные животные. – К.: Вища школа, 1996. – 382с.

Камышников В.С. Справочник по клинико-биохимической диагностике. – Т.1. – Минск: Беларусь, 2000. – 494с.

Кобалова Ж.Д., Котовская Ю.В. Артериальная гипертония: ключи к диагностике и лечению. – Москва, 2007. – 432с.

Коваленко В.М., Стефанов А.В., Максимов Ю.М., Трахтенберг І.М. Експериментальне вивчення токсичної дії потенційних лікарських засобів. Методичні рекомендації // В зб.: Доклінічні дослідження лікарських засобів / Ред. О.В.Стефанов. – К.: МОЗ України, Державний фармакологічний центр, 2001. – С. 74–97.

Компендиум 2005 – лекарственные препараты / Под ред. В.Н.Коваленко, А.П.Викторова. – К.: «МОРИОН», 2005. – 1920с.

Лапач С.Н., Чубенко А.В., Бабич П.Н. Статистические методы в медико-биологических исследованиях с использованием Excel. – К.: «МОРИОН», 2000. – 320с.

Мальцев В.И., Казимирко В.К. Гомеостаз натрия и калия в организме, его нарушения // Здоров'я України. – 2004. – №4. – С.27.

Марчук Е.Ю., Воеводина И.В. Современные представления об использовании ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента для лечения артериальной гипертонии // РМЖ. – 2005. – Т.13. – С. 55–58

Машковский М.Д. Лекарственные средства. – 15-е изд., перераб. испр. и доп. – М.: ООО «Издательство Новая волна», 2007. – 1200с.

Метелица В.И. Справочник по клинической фармакологии среднечесно-сосудистых лекарственных средств. – 2-е изд. – М.: Издательство БИНОМ; СПб: Невский диалект, 2002. – 926с.

Набока О.І. Визначення ефективної дози і гострої токсичності карборену // Запорожский медицинский журнал. – 2007. – №3 (41). – С. 154–156.

Рациональная фармакотерапия сердечно-сосудистых заболеваний / Под ред. Е.И.Чазова, Ю.Н.Беленкова. – М.: Литтерра, 2005. – С.810.

Сернов Л.Н., Гацура В.В. Элементы экспериментальной фармакологии. – М., 2000. – С. 318–320.

Справочник Видаль. Лекарственные препараты в России: Справочник. – М.: АстраФармСервис, 2007. – 1632с.

Тарасова К.В., Карвацкий І.М., Шевчук В.Г. Комплексний вплив активаторів і блокаторів мембранних каналів на показники гемодинаміки щурів з нормальним артеріальним тиском та зі спонтанною гіпертензією // Фізіол. журн. – 2004. – Т.50, №4. – С. 117–122.

Чекман І.С., Корнійкова Я.М., Довгань Р.С. Спонтанна артеріальна гіпертензія у щурів: патогенетичні механізми розвитку // Ліки. – 2007. – № 1–2. – С. 10–15.

Firbas U., Michlits W., Aharineyad S. Venous sphincters in the choroidea of spontaneously hypertensive rats // Discoveries in Molecular and Evolutionary Biol. – 2005. – Vol.284A, №2. – P. 537–543.

Fukuda S., Tsuchikura S., Iida H. Age-related changes in blood pressure, hematological values, concentrations of serum biochemical constituents and weights of organs in the SHR/Izm, SHRSP/Izm and WKY/Izm // Exp. Anim. – 2004. – Vol.53, №1. – P. 67–72.

Martin D.S., Biltoft S., Redetzke R., Vogel E. Castration reduces blood pressure and autonomic venous tone in male spontaneously hypertensive rats // J. Hypertens. – 2005. – Vol.23, №12. – P. 2229–2236.

Yang H.Y., Yang S.H., Chen S.I. et al. Soybean protein hydrolysate prevents the development of hypertension in spontaneously hypertensive rats // British Journal of Nutrition. – 2004. – №92. – P. 507–512.

**Механизмы биохимических нарушений водно-электролитного обмена у спонтанно гипертензивных крыс и перспектива их коррекции производными хинолон-карбоновых кислот**  
**О.И.Набока**

В работе представлены результаты изучения биохимических нарушений водно-электролитного обмена у спонтанно гипертензивных крыс (SHR). Показано, что основными механизмами нарушений водно-электролитного гомеостаза у SHR являются повышение концентрации ионов калия, натрия, хлора, креатинина плазмы и общего белка. Показатели мочевины не изменяются. Механизмы биохимических нарушений электролитного обмена у SHR можно объяснить ранней гиперкреатинемией наряду с микроальбуминурией, которые приводят к нарушениям функции почек при артериальной гипертензии. В исследовании показана возможность фармакологической коррекции нарушений водно-электролитного обмена при помощи карборена – нового производного хинолон-карбоновых кислот. Механизмы реализации антигипертензивного эффекта карборена базируются на снижении концентрации в крови SHR основных электролитов и активации азотвыделительной функции почек.

Ключевые слова: *водно-электролитный обмен, SHR, хинолон-карбоновые кислоты, карборен.*

**Mechanisms of biochemical disorders of water-electrolytic exchange in spontaneously hypertensive rats and the perspective of their correction by means of hynolon-carbonic acids**  
**O.I.Naboka**

The results of studying biochemical disorders of water-electrolytic exchange in spontaneously hypertensive rats (SHR) have been presented in the work. It has been shown, that the main mechanisms of water-electrolytic homeostasis in SHR are potassium, sodium, chlorine ions and plasma creatinine and general protein concentration increasing. The urine indexes do not change. The mechanisms of biochemical disorders of electrolytic exchange in SHR can be explained by early hypercreatinemia together with microalbuminuria which lead to kidney function disorder at arterial hypertension. The possibility of pharmacological correction of water-electrolytic disorders by means of carborene – new hynolon-carbonic acids derivative has been shown in the investigation. The mechanism of antihypertensive effect of carborene is based on reducing main electrolytes concentration in the blood of SHR and activation of nitrogen-eliminating kidney function.

Key words: *water-electrolytic exchange, SHR, hynolon-carbonic acids, carborene.*

---

**Представлено: Н.А.Клименко**  
**Рекомендовано до друку: П.А.Калиманом**