

Науковий журнал Президії  
НАМН України

Том 20, № 4, 2014

Заснований у липні 1995 р.

# ЖУРНАЛ НАЦІОНАЛЬНОЇ АКАДЕМІЇ МЕДИЧНИХ НАУК УКРАЇНИ

Виходить 4 рази на рік

Київ

## ЗМІСТ

### ТЕОРЕТИЧНА МЕДИЦИНА

- Заболотний Д. І., Белоусова А. О., Зарицька І. С., Верьовка С. В.* Аутохтонна  $\beta$ -агрегація білків: причини, молекулярні механізми та патологічні наслідки..... 385
- Гула Н. М., Чумак А. А., Рибалко С. Л., Дядюн С. Т., Асмолова В. С., Бердишев А. Г., Косякова Г. В., Старосила Д. Б., Беньковська Л. К., Баїта Ю. М.* Протигрипозний ефект N-стеароїлетаноламіну ..... 393
- Лабунець І. Ф., Мельник Н. О., Кузьміна І. А., Под'яченко О. В., Бутенко Г. М.* Вплив нейротоксину “Купризон” на поведінкові реакції та морфофункціональні зміни нейронів головного та спинного мозку у мишей..... 402

### КЛІНІЧНА МЕДИЦИНА

- Сердюк А. М., Білий В. Я., Кундієв Ю. І., Цимбалюк В. І., Скалецький Ю. М., Роцін Г. Г., Верба А. В., Савицький В. Л., Жаховський В. О., Клівенко Ю. Ф., Петраш О. В., Шугалей Л. М., Михайлик О. П., Волоха В. Г., Малиш О. О.* Проблеми оцінки ефективності надання медичної допомоги силами антитерористичної операції та населенню на південному сході України ..... 409
- Майданник В. Г.* Глобальні тенденції розвитку наукових досліджень у клінічній медицині (огляд літератури) ..... 416
- Резников А. Г.* Гормоны и рак: механизмы канцерогенеза, роста и резистентности к эндокринной терапии (обзор литературы и собственных исследований) ..... 426
- Кучеренко А. М., Дрожжина Г. И., Пампуха В. М., Пасечникова Н. В., Ливиц Л. А.* Роль полиморфизма генов *IL1B*, *IL6*, *IL8* и *IL10* в развитии воспалительной реакции при рецидивирующих эрозиях роговицы у больных с решетчатой дистрофией роговицы ..... 439
- Речкіна О. О., Стриж В. О., Костроміна В. П., Ярошук Л. Б., Дорошенкова А. С.* Соматотипові відмінності в дітей із різним ступенем тяжкості бронхіальної астми ..... 446
- Фещенко Ю. И., Линник Н. И.* Многосрезовая компьютерная томография во фтизиатрии и пульмонологии: программное обеспечение ..... 453

### ПРОФІЛАКТИЧНА МЕДИЦИНА

- Запорожан В. М., Аряев М. Л., Котова Н. В.* Світоглядна і апликативна функція біоетики в захисті і підтримці матері і дитини на прикладі стратегії протидії перинатальної ВІЛ-інфекції ..... 459

### КОРОТКІ ПОВІДОМЛЕННЯ

- Сняченко О. В., Думанский Ю. В., Ермолаева М. В., Егудина Е. Д.* Поражение легких при системных васкулитах ..... 471
- Левицький А. П., Левченко Е. М., Васюк В. Л.* Гепатопротекторное действие антидисбиотических препаратов при экспериментальном метаболическом синдроме ..... 478

Филипец Н. Д., Сирман В. М., Гоженко А. И. Влияние модуляторов ионных каналов на функцию почек в начальной стадии развития гистогемической гипоксии.....	483
--	-----

#### **ОФІЦІЙНИЙ РОЗДІЛ**

X конгрес педіатрів України “Актуальні проблеми педіатрії” (Київ, 6-8 жовтня 2014 р.).....	488
VIII з’їзд асоціації ендокринологів України (Київ, 20-22 жовтня 2014 р.).....	489
III Національний конгрес “Інсульт та судинно-мозкові захворювання” (Київ, 6-8 листопада 2014 р.).....	491

#### **Ювілеї**

Члену-кореспонденту НАМН України М. М. Сергієнку — 80 років.....	492
Члену-кореспонденту НАМН України В. І. Лупальцову — 75 років.....	493
Академіку НАМН України О. Г. Резнікову — 75 років.....	494
Члену-кореспонденту НАМН України М. Г. Проданчуку — 60 років.....	496

#### **Некролог**

Володимир Олексійович Бобров.....	497
Леонід Якимович Ковальчук.....	498

<b>Зміст тому</b> .....	499
-------------------------	-----

<b>Авторський покажчик</b> .....	503
----------------------------------	-----

Електронну версію журналу розміщено на сайті [www.amnu.gov.ua](http://www.amnu.gov.ua)

Редактор В. В. Панюков

Адреса редакції  
04114, Київ-114, вул. Вишгородська, 67,  
Інститут геронтології НАМН України.  
Тел. (44) 254 15 68, факс (44) 432 99 56  
E-mail: [jamnua@geront.kiev.ua](mailto:jamnua@geront.kiev.ua)

Здано до набору 10.12.2014. Підписано до друку 22.12.2014. Формат 60×84/8.  
Офсетний друк. Умовн. друк. арк. 14,18. Обл.-вид. арк. 12,02. Зам. 1047.

Підготовлено до друку та виготовлено у Державному підприємстві  
“Інженерно-виробничий центр АЛКОН” НАН України  
04074, Київ, вул. Автозаводська, 2. Тел. (44) 430 82 47

**Н. Д. Филипец, В. М. Сирман\*, А. И. Гоженко\*\***

*Буковинский государственный медицинский университет МЗ Украины, 58002 Черновцы  
\*Координационный центр трансплантации органов, тканей и клеток МЗ Украины, 02021 Киев  
\*\*Государственное предприятие “Украинский научно-исследовательский институт медицины транспорта МЗ Украины”, 65039 Одесса*

## **ВЛИЯНИЕ МОДУЛЯТОРОВ ИОННЫХ КАНАЛОВ НА ФУНКЦИЮ ПОЧЕК В НАЧАЛЬНОЙ СТАДИИ РАЗВИТИЯ ГИСТОГЕМИЧЕСКОЙ ГИПОКСИИ**

*(Представлено чл.-корр. НАМН Украины Ю. И. Губским)*

В экспериментах на нелинейных белых крысах изучено влияние активатора калиевых каналов флокалина и блокатора кальциевых каналов дилтиазема (внутрижелудочное введение, по 5 мг/кг, 7 дней) на показатели функций почек в начальной стадии развития острой гистогемической гипоксической нефропатии (ОГН), которую моделировали последовательным однократным введением нитрита натрия (50 мг/кг, подкожно) и 2,4-динитрофенола (3 мг/кг, внутрибрюшинно). После применения модуляторов ионных каналов кислоторегулирующая функция почек характеризовалась уменьшением ацидогенеза с преобладающим влиянием на аммионогенез дилтиазема. Под влиянием флокалина сохранялся электролитный баланс за счет уменьшения экскреции ионов натрия и калия. Применение дилтиазема лишь предотвращало потери ионов калия с мочой, но при более выраженном, чем под влиянием флокалина, калийурезе. В отличие от дилтиазема, флокалин в начальной стадии развития ОГН уменьшал протеинурию, что свидетельствовало о нефропротективном влиянии активатора калиевых каналов.

**Ключевые слова:** гистогемическая гипоксия, почки, модуляторы ионных каналов, флокалин, дилтиазем.

При гипоксии различного генеза типовые метаболические сдвиги сочетаются с нарушениями энергозависимых процессов, зависящих от структурно-функциональной специфики органов и тканей. Особое место в механизмах развития, как и в формировании клинической картины гипоксического повреждения организма в целом, принадлежит почкам. Высокая потребность в кислороде обуславливает чрезвычайную чувствительность к гипоксии почечной ткани. Проксимальные канальцы (в частности, S-3 сегмент и толстая восходящая часть петли Генле) обычно находятся на грани гипоксического состояния, поэтому даже умеренный энергодефицит в этой области способствует повреждению клеток канальцев и интерстиция [2].

Тубулоинтерстициальное ремоделирование приводит к снижению функциональных возможностей почечной паренхимы вследствие нарушенных механизмов канальцево-канальцевого и канальцево-клубочкового балансов. Наконец, тубулоинтерстициальное поражение индуцирует развитие атубулярных клубочков, уменьшение количества функционирующих нефронов, прогрессирование заболевания почек.

Формирование постгипоксических почечных дисфункций напрямую зависит от раннего применения лекарственных средств, обладающих спектром прямых и опосредованных защитных влияний на почки. Учитывая взаимозависимость электролитных нарушений и состояния кардиогемодина-

Н. Д. Филипец — доцент кафедры фармакологии Буковинского государственного медицинского университета МЗ Украины, к.м.н.  
В. М. Сирман — директор координационного центра трансплантации органов, тканей и клеток МЗ Украины, к.м.н.  
А. И. Гоженко — директор Украинского НИИ медицины транспорта МЗ Украины, д.м.н., профессор (medtrans2@rambler.ru)

мики, немаловажное значение имеет выбор медикаментозных протекторов с потенциально широким кардиовасоренальным диапазоном. Многогранность фармакодинамики отличает классы модуляторов ионных каналов от других групп сердечно-сосудистых средств [7, 12]. Наше внимание привлек новый отечественный оригинальный фторсодержащий активатор АТФ-зависимых калиевых ( $K_{ATP}$ ) каналов с вазолитическими и кардиопротективными эффектами — флокалин [8, 16]. Было установлено, что наряду с активацией  $K_{ATP}$ -каналов, для механизма действия флокалина характерно ингибирование высокопороговых кальциевых каналов [6, 15]. В свою очередь, накопленные данные о биологической роли и физиологии клеточного транспорта ионов кальция служат основанием для применения в нефрологической практике блокаторов кальциевых каналов (БКК) [11, 13, 14]. Экспериментальным путем нами были выявлены нефротропные свойства у фторсодержащего активатора калиевых каналов (АКК) флокалина и бензотиазепинового БКК дилтиазема в физиологических условиях и при сулемовой интоксикации [3, 9], что послужило основанием для сравнительного изучения их ренальных эффектов при гипоксическом повреждении почек.

Цель исследования — экспериментальный анализ функций почек и сравнительная оценка нефропротективных возможностей флокалина и дилтиазема после семидневного курса внутрижелудочного введения в начальной стадии развития острой гистогемической гипоксической нефропатии (ОГН).

**Материал и методы.** Эксперименты проведены на 18 беспородных белых крысах массой 150–170 г, содержащихся на гипонатриевом рационе питания со свободным доступом к воде. Работу выполняли в соответствии с положением “Европейской конвенции по защите позвоночных животных, которых используют в экспериментальных и других научных целях” (Страсбург, 1986).

Гипоксическую гистогемическую нефропатию моделировали однократным подкожным введением нитрита натрия в дозе 50 мг/кг и последующим (через 30 мин) внутрибрюшинным введением 2,4-динитрофенола (ДНФ) в дозе 3 мг/кг [10]. Субстанцию флокалина и дилтиазем (*Sanofi*, Франция) вводили зондом внутрижелудочно в дозах по 5 мг/кг на 1 % слизи крахмала в объеме 5 мл/кг. Изучение функций почек проводили на фоне 5 % водной нагрузки после семидневного введения модуляторов ионных каналов в начальной стадии ОГН (первое введение — перед применением ДНФ). Контролем служили крысы с моделью

ОГН, которым вводили слизь крахмала. В моче и плазме крови определяли концентрацию ионов натрия и калия фотометрическим методом на ФПЛ-1. Клубочковую фильтрацию (КФ) оценивали по клиренсу эндогенного креатинина. Концентрацию креатинина в моче определяли по методу Фолина, в плазме крови — по методу Поппера в модификации Мерзона на спектрофотометре СФ-46 [2]. Белок в моче определяли в реакции с сульфосалициловой кислотой. Для измерения рН мочи использовали микробиоанализатор *Radelkys* (Венгрия). Содержание в моче титруемых кислот и аммонийных солей определяли методом титрования. Стандартизованные по массе тела и КФ показатели рассчитывали по общепринятым формулам для оценки функций почек [2].

При проведении статистического анализа достоверность различий оценивали по *t*-критерию Стьюдента.

**Результаты и их обсуждение.** Результаты проведенных исследований показали, что после семикратного введения модуляторов ионных каналов у крыс с ОГН функциональное состояние почек характеризовалось неравнозначными значениями показателей протеинурии, кислото- и ионорегулирующей функций почек.

Под влиянием флокалина уменьшалась двухчасовая протеинурия и на 37,5 % снижалась стандартизованная по КФ экскреция белка, на 23,4 % уменьшалось выделение титруемых кислот, в 1,8 раза повышался аммонийный коэффициент (табл. 1). После применения флокалина снижалась на 42,1 % концентрация ионов натрия в моче, уменьшалась на 5,4 % натриемия (табл. 2). Более чем на 40,0 % понижался двухчасовой натрийурез и экскреторная фракция ионов натрия. При этом калиемия снижалась на 18,2 %, концентрация ионов калия в моче и калийурез понижались на 52 % и на 54 %, соответственно.

Динамика изменений кислоторегулирующей функции почек после курса дилтиазема у крыс с ОГН была аналогична влиянию флокалина (см. табл. 1). Экскреция титруемых кислот снижалась на 33,9 %, выделение аммиака повышалось на 48,1 %, аммонийный коэффициент возрастал в 2,2 раза. При этом значения показателей электролитного баланса отличались от значений у нелеченых крыс лишь достоверным уменьшением экскреции ионов калия — на 39,4 % (см. табл. 2).

Анализ почечных процессов не показал статистически значимых изменений скорости КФ у крыс с ОГН после семидневного применения модуляторов ионных каналов (см. табл. 1). Общим компонентом фармакодинамики флокалина и дил-

тиазема является уменьшение входа ионов кальция через потенциалзависимые кальциевые каналы L-типа в гладкомышечные клетки стенки сосудов и вазодилатация. С одной стороны, при расширении сосудов улучшается почечное кровоснабжение, восстанавливаются кислородный баланс и энергообеспечение ренальных функций. С другой стороны, положительные эффекты в отношении почечной гемодинамики в значительной степени способствуют клубочковым процессам [4]. В связи с этим можно исключить нарушения как почечного кровотока, так и сопряженной с ним гломерулярной фильтрации после введения флюкалина и дилтиазема. Для активаторов калиевых и блокаторов кальциевых каналов характерен антигипертензивный эффект. Уменьшение системной гипертензии, даже в условиях активации ренин-ангиотензиновой системы (РАС) при развитии острой гипоксии [2], не всегда сбалансировано механизмами ауторегуляции гломерулярного кровотока [5]. Скорее всего, тенденцию к снижению скорости КФ после введения флюкалина обуславливало перфузионное давление, определяемое сниженным системным артериальным давлением и уменьшением тонуса афферентных артериол клубочков.

Таблица 1  
Функция почек у крыс после введения флюкалина и дилтиазема (по 5 мг/кг, 7 дней) на начальной стадии развития ОГН на фоне 5 % водной нагрузки в условиях гипонатриевой диеты,  $M \pm m$

Показатель	ОГН	ОГН + флюкалин	ОГН + дилтиазем
Диурез, мл/(2 ч·100 г)	3,7 ± 0,2	3,6 ± 0,2	3,7 ± 0,1
Креатинин в моче, ммоль/л	1,19 ± 0,07	1,04 ± 0,07	1,23 ± 0,07
Креатинин в плазме крови, ммоль/л	85,7 ± 7,4	84,8 ± 4,9	89,4 ± 4,9
Клубочковая фильтрация, мкл/(мин·100 г)	457,9 ± 42,1	377,9 ± 39,3	438,6 ± 40,3
Экскреция белка, мг/(2 ч·100 г)	0,073 ± 0,017	0,037 ± 0,004*	0,053 ± 0,008
Экскреция белка, мг/100 мкл клубочкового фильтра	0,016 ± 0,001	0,010 ± 0,001**	0,012 ± 0,002
Экскреция титруемых кислот, мкмоль/2 ч	23,6 ± 1,6	18,1 ± 1,3*	15,6 ± 0,4**
Экскреция аммиака мкмоль/2 ч	58,8 ± 2,8	75,8 ± 9,2	87,1 ± 2,5***
Аммонийный коэффициент	2,5 ± 0,1	4,4 ± 0,7*	5,6 ± 0,1***

Примечания: \* —  $P < 0,05$ , \*\* —  $P < 0,01$ , \*\*\* —  $P < 0,001$  по сравнению с ОГН. В каждой группе по 18 крыс.

В то же время, факт снижения стандартизованного по КФ показателя протеинурии подтверждает

уменьшение повреждения фильтрационных процессов под влиянием АКК. Скорее всего, антипротеинурический эффект флюкалина связан с восстановлением функционального состояния базальной мембраны и уменьшением проницаемости клубочкового фильтра для белка. Не исключено, что открытие аденозинтрифосфатзависимых калиевых каналов под влиянием флюкалина и сохранение энергоресурсов качественно улучшало состояние канальцевых процессов, что также способствовало уменьшению тубулярной протеинурии.

Таблица 2  
Канальцевый транспорт электролитов у крыс после введения флюкалина и дилтиазема (по 5 мг/кг, 7 дней) на начальной стадии развития ОГН на фоне 5 % водной нагрузки в условиях гипонатриевой диеты,  $M \pm m$

Показатель	ОГН	ОГН + флюкалин	ОГН + дилтиазем
Концентрация $Na^+$ в моче, ммоль/л	0,38 ± 0,05	0,22 ± 0,01**	0,30 ± 0,02**
Концентрация $Na^+$ в плазме крови, ммоль/л	145,4 ± 1,9	137,5 ± 2,1**	149,5 ± 1,8**
Экскреция $Na^+$ , мкмоль/(2 ч·100 г)	1,44 ± 0,21	0,80 ± 0,06**	1,10 ± 0,06**
Экскреторная фракция $Na^+$ , мкмоль/мин	0,012 ± 0,002	0,007 ± 0,0005*	0,009 ± 0,0004**
Дистальная реабсорбция $Na^+$ , мкмоль/(2 ч·100 г)	543,2 ± 20,8	502,7 ± 33,9	555,5 ± 17,6
Проксимальная реабсорбция $Na^+$ , мкмоль/(2 ч·100 г)	7,4 ± 1,1	5,8 ± 0,7	7,3 ± 0,7
Концентрация $K^+$ в моче, ммоль/л	10,0 ± 1,91	4,8 ± 0,4*	6,2 ± 0,7
Концентрация $K^+$ в плазме крови, ммоль/л	14,2 ± 0,6	11,6 ± 0,7***	14,4 ± 0,4 <sup>#</sup>
Экскреция $K^+$ , мкмоль/(2 ч·100 г)	37,4 ± 0,9	17,2 ± 1,3*	22,7 ± 2,0*** <sup>#</sup>

Примечания: \* —  $P < 0,05$ , \*\* —  $P < 0,01$ , \*\*\* —  $P < 0,001$  по сравнению с ОГН, <sup>#</sup> —  $P < 0,05$ , \*\* —  $P < 0,01$  по сравнению с группой, получавшей флюкалин. В каждой группе по 18 крыс.

Повышение тонуса РАС вследствие действия нитрита натрия и ДНФ было связано с развитием метаболического ацидоза в условиях гипоксии [2]. Модуляторы ионных каналов способствовали участию почек в поддержании кислотно-основного баланса при ОГН. Уменьшение выделения титруемых кислот и повышение аммонийного коэффициента свидетельствовали об усилении процессов аммиогенеза в группах леченых крыс. Сравнительная оценка показателей кислоторегулирующей функции почек демонстрировала более выраженное влияние дилтиазема на усиление секреции аммиака в просвет канальцев.

Снижение концентрации ионов натрия в плазме крови после введения флокалина могло быть следствием уменьшения активности альдостерона. В то же время, уменьшение потерь ионов натрия с мочой обеспечивалось канальцевой реабсорбцией катиона и обменом на секретлируемые в просвет канальцев ионы водорода. Следует учитывать, что при введении ДНФ в почечных канальцах в среднем в 2 раза снижался уровень АТФ [1]. При уменьшении дефицита АТФ после активации  $K_{ATP}$ -каналов улучшался главный энергозависимый процесс почечных канальцев — реабсорбция ионов натрия и уменьшались потери катиона. В пользу улучшения состояния канальцев нефрона под влиянием флокалина свидетельствовало снижение на 41,7 % экскреторной фракции ионов натрия. Одновременно сохранялась в организме вода, и диурез оставался на уровне нормальных значений.

Под влиянием флокалина снижалась характерная для метаболического ацидоза и прогрессирования нефропатий повышенная концентрация ионов калия в плазме крови. Вместе с тем, повышалась трансканальцевая реабсорбция ионов калия, что препятствовало отрицательному балансу минеральных веществ. Под влиянием дилтиазема также уменьшалась экскреция ионов калия. Однако в условиях ОГН калийурез под влиянием флокалина был на 32 % ниже, чем после введения дилтиазема.

Таким образом, экспериментальный анализ показал, что под влиянием модуляторов ионных каналов в начальной стадии развития гистогемической гипоксии у крыс изменения функционального со-

стояния почек направлены на восстановление кислотно-основного и электролитного баланса. Вместе с тем, по сравнению с действием дилтиазема, после введения флокалина у крыс уменьшались потери не только ионов калия, а также понижался уровень натрийуреза и протеинурии. Уменьшение экскреторной фракции ионов натрия и антипротеинурический эффект под влиянием флокалина в условиях развития гистогемической гипоксической нефропатии демонстрировали нефропротекторные свойства нового активатора  $K_{ATP}$ -каналов.

### Выводы

1. После введения флокалина и дилтиазема (в дозах по 5 мг/кг, 7 дней) на начальной стадии развития острой гипоксической гистогемической нефропатии кислоторегулирующая функция почек у крыс характеризовалась уменьшением ацидогенеза с преобладающим влиянием на аммионогенез дилтиазема.
2. Вследствие действия флокалина на ионорегулирующую функцию почек уменьшался и натрий-, и калийурез. После применения дилтиазема уменьшались потери лишь ионов калия с мочой при более выраженном, чем у флокалина, калийурезе.
3. В отличие от влияния дилтиазема, флокалин в начальной стадии развития острой гипоксической гистогемической нефропатии уменьшал протеинурию, что свидетельствовало о нефропротективных возможностях активатора калиевых каналов.

### Список использованной литературы

1. *Белявський В. В.* Механізм розвитку псевдогепаторенального синдрому при роз'єднанні окиснення і фосфорилування: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. — Чернівці, 2014. — 20 с.
2. *Бойчук Т. М., Роговий Ю. Є., Попович Г. Б.* Патолофізіологія гепаторенального синдрому при гемічній гіпоксії. — Чернівці: Мед. ун-тет, 2012. — 192 с.
3. *Гоженко А. И., Филипец Н. Д.* Нефротропные эффекты при активации аденозинтрифосфатчувствительных калиевых каналов в зависимости от функционального состояния почек крыс // *Нефрология*. — 2013. — 17, № 2. — С. 87-90.
4. *Гоженко А. И., Хоминич А. В., Гоженко Е. А.* Функциональный почечный резерв: механизмы, методики определения и диагностическое значение // *Нефрология*. — 2009. — 13, № 3. — С. 149.
5. *Мальков П. С., Олейников В. Э., Томашевская Ю. А.* Структурные и функциональные изменения в почках при артериальной гипертензии // *Международ. мед. журн.* — 2004, № 1. — С. 135-138.
6. *Мойбенко А. А., Струтинский Р. Б., Ягупольский Л. М.* и др. Возможные механизмы кардиопротекторных эффектов активации  $K_{ATP}$ -каналов при ишемии-реперфузии миокарда // *Бюлетень ХХ читань ім. В. В. Підвисоцького (Одесса, 26-27 травня 2011 р.)*. — Одеса, 2011. — С. 134-136.
7. *Мохорт Н. А., Титовская Е. Н.* Роль активаторов и блокаторов калиевых каналов в лечении сердечно-сосудистых заболеваний // *Эксперим. клин. мед.* — 2005. — № 2. — С. 5-9.
8. *Струтинський Р. Б., Мойбенко О. О., Чебанов В. А., Горобець М. Ю.* Моделювання промислового процесу виробництва препарату Флокалін та визначення його оптимально-ефективної дози для лікування захворювань серця // *Наука та інновації*. — 2013. — 9, № 1. — С. 55-63.
9. *Филипец Н. Д., Гоженко А. И.* Сравнительное изучение нефропротекторных свойств модуляторов калиевых и кальциевых каналов при экспериментальном поражении почек // *Эксперим. клин. фармакол.* — 2014. — 77, № 1. — С. 10-12.
10. *Філіпець Н. Д., Давиденко І. С., Паішківський В. М.* та ін. Спосіб моделювання гіпоксичної нефропатії: Патент 90547 Україна, МПК (2014.01) А61В 17/00. — Опубл. 26.05.14, Бюл. № 10.

11. *Burnier M.* Renal protection with calcium antagonists: the role of lercanidipine // *Curr. Med. Res. Opin.* — 2013. — 29, № 12. — P. 1727-1735.
12. *Law J. K. Y., Yeung C. K., Frisch J. et al.* Cardioprotective effects of potassium channel openers on rat atria and isolated hearts under acute hypoxia // *J. Phys. Pharm. Adv.* — 2012. — 2, № 1. — P. 41-48.
13. *Sepehr-Ara L., Mohajeri S. A., Mahmoudian M.* Effect of the two new calcium channel blockers mebudipine and dibudipine on vascular flow of isolated kidney of normal and diabetic rats // *Pathophysiol.* — 2011. — 18, № 3. — P. 175-181.
14. *Sugano N., Hayashi K., Hosoya T., Yokoo T.* Mechanistic view of renal protective action of calcium channel blockade // *Curr. Hypertens. Revs.* — 2014. — 9, № 3. — P. 187-192.
15. *Voitychuk O. I., Strutynskiy R. B., Shuba Y. M.* Effects of ATP-dependent potassium channel activator flocalin include sodium and calcium channels inhibition in cardiomyocytes // *The Biophysical Society 55<sup>th</sup> Annual Meeting (Baltimore, MD, March 5-9, 2011).* — Baltimore, 2011. — P. 11.
16. *Voitychuk O. I., Strutynskiy R. B., Yagupolskii L. M. et al.* Sarcolemmal cardiac  $K_{ATP}$  channels as a target for the cardioprotective effects of the fluorine-containing pinacidil analogue flocalin // *Brit. J. Pharmacol.* — 2011. — 162, № 3. — P. 701-711.

Получено 15.08.2014

## ВПЛИВ МОДУЛЯТОРІВ ІОННИХ КАНАЛІВ НА ФУНКЦІЮ НИРОК НА ПОЧАТКОВІЙ СТАДІЇ РОЗВИТКУ ГОСТРОЇ ГІСТОГЕМІЧНОЇ ГІПОКСІЇ

Н. Д. Філінець, В. М. Сірман\*, А. І. Гоженко\*\*

Буковинський державний медичний університет МОЗ України, 58002 Чернівці

\*Координаційний центр трансплантації органів, тканин і клітин МОЗ України, 02021 Київ

\*\*Державне підприємство “Український науково-дослідний інститут медицини транспорту МОЗ України”, 65039 Одеса

В експериментах на нелінійних білих щурах вивчено вплив активатора калієвих каналів флокаліну та блокатора кальцієвих каналів дилтіазему (внутрішньошлункове введення, по 5 мг/кг, 7 днів) на показники функцій нирок на початковій стадії розвитку гострої гістогемічної гіпоксичної нефропатії (ГГН). Модель ГГН створювали послідовним разовим введенням нітриту натрію (50 мг/кг, підшкірно) та 2,4-динітрофенолу (3 мг/кг, внутрішньошлунково). Показано, що після застосування модуляторів іонних каналів кислоторегулювальна функція нирок характеризувалась зменшенням ацидогенезу з переважним впливом на амоніогенез дилтіазему. Під впливом флокаліну зберігався електролітний баланс завдяки зменшенню екскреції іонів натрію та калію. Застосування дилтіазему лише попереджувало втрати іонів калію з сечею, але при більш вираженому, ніж під впливом флокаліну, калійурезі. На відміну від дилтіазему, флокалін на початковій стадії розвитку ГГН зменшував показник протеїнурії, що свідчило про нефропротективні можливості активатора калієвих каналів.

## EFFECTS OF MODULATORS OF ION CHANNELS ON RENAL FUNCTION AT THE INITIAL STAGE OF DEVELOPMENT OF HISTOHEMIC HYPOXIA

N. D. Filipets, V. M. Sirman\*, A. I. Gozhenko\*\*

Bukovinian State Medical University Ministry of Health Ukraine, 58013 Chernivtsi

\*Coordinating Center for Transplantation of Organs, Tissues and Cells Ministry of Health Ukraine, 02021 Kyiv

\*\*State Enterprise “Ukrainian Research Institute of Transport Medicine” Ministry of Health Ukraine, 65039 Odessa

The effects of ion channels modulators flocalin and diltiazem (5 mg/kg, intraventricularly, for 7 days) on renal functions at the initial stage of acute histohemic hypoxic nephropathy (AHHN) were studied in experiments on outbred albino rats. AHHN was modelled by successive single injections of sodium nitrite (50 mg/kg, subcutaneously) and 2,4-dinitrophenol (3 mg/kg, intraperitoneal). After the use of ion channels modulators the acid-regulating function of kidneys was characterized by a decrease of acidogenesis with a predominant effect of diltiazem on ammoniogenesis. Following administration of flocalin the electrolyte balance has remained due to decreased excretion of sodium and potassium. The use of diltiazem only prevented the loss of potassium ions through urine, but with more pronounced kaliuresis compared to that under the effect of flocalin. In contrast to diltiazem, at the initial stage of AHHN flocalin decreased proteinuria, thus signifying nephroprotective properties of the activator of potassium channels.