

УДК 612.7.616.003.725

**Т. М. Бойчук<sup>1</sup>**  
**Б. В. Джуран<sup>2</sup>**  
**Р. І. Янчій<sup>3</sup>**  
**В. В. Козут<sup>4</sup>**

## НОВІ ФАРМАКОЛОГІЧНІ ПІДХОДИ В РОЗСЛАБЛЕННІ ГЛАДЕНЬКИХ М'ЯЗІВ СЕЧОВОДУ ПРИ УРЕТЕРОПІЄЛОСКОПІЇ

<sup>1</sup> Медичний університет УАНМ<sup>2</sup> Київська міська клінічна лікарня №6<sup>3</sup> Інститут фізіології ім. О. О. Богомольця НАН України<sup>4</sup> Київська національна академія післядипломної освіти ім. П. Л. Шупика

**Ключові слова:** гладенькі м'язи, сечовід, скорочення, електрична активність, уретеропієлоскопія.

**Резюме.** *Інотропний ефект нових фторомісних аналогів пінацидиду (речовини ПФ-5 та ПФ-10) - активаторів K(+)АТФ-каналів досліджено на електричну (ПД) та скорочувальну активність ізольованих смужок гладеньких м'язів сечовода людини та гвінейських свинок. Встановлена їх дозозалежна здатність до пригнічення амплітуди викликаних фазних скорочень і тривалості потенціалів дії. Речовина ПФ-5 має більш виражений міорозслаблюючий ефект, ніж речовина ПФ-10. Його модулююча дія на електро-механічне спряження гладеньких м'язів сечовода знаходиться в межах 1-10 мкМ. Досліджені речовини ефективно впливають на тонус гладеньких м'язів сечоводу і можуть бути використані в практиці уретеропієлоскопії.*

### Вступ

Сечокам'яна хвороба є однією з найрозповсюджениших урологічних захворювань і становить у середньому 40% урологічної патології. Частка хірургічних втручань, що припадає на сечокам'яну хворобу і її ускладнення становить до 25% від усіх операцій, які виконуються на органах сечовивідної системи. На сьогодні основна проблема - усунення причини утворення конкрементів, лишається не вирішеною. Безсумнівним є той факт, що видалення конкремента мусить бути часткою комплексного лікування.

У своїй історії лікування сечокам'яної хвороби зводилось лише до хірургічного видалення конкремента. Проте, хірургічне видалення каменя несе в собі ряд ускладнень, таких, як стриктура сечовода, сечова нориця, які подовжують терміни реабілітації хворих і призводять до повторних травматичних хірургічних втручань. Із впровадженням новітніх технологій, - уретеропієлоскопії та контактної літотрипсії змінився підхід до вибору тактики лікування хворих із конкрементами сечовода. Технічні можливості сучасних уретероскопів та додаткове оснащення (петлі Дорміа, різноманітні екстрактори) значним чином підвищують ефективність ендоскопічних процедур та дозволяють проводити літотрипсію в будь-якому відділі сечоводу [1].

У відділенні урології КМКЛ №6 впроваджено трансуретральну контактну лазерну літотрипсію

конкрементів сечовода. Загалом виконано 63 уретеропієлоскопії. Проведено 50 сеансів літотрипсії конкрементів нижньої та середньої третин сечоводів.

У своїй практичній роботі ми зіткнулися з проблемою розслаблення м'язів сечовода, - так, у ряді випадків проведення уретероскопії було неможливим або утрудненим унаслідок спонтанного спазму м'язів сечовода. Додавання в перфузуючий розчин платифіліну не призводило до спазмолітичного ефекту, як і парантеральне введення спазмолітичних препаратів до процедури.

Тому на сьогодні проводяться синтез і дослідження нових фторомісних активаторів калієвих каналів похідних пінацидиду, які повинні бути малотоксичними, потужними, мати мінімально виражені побічні ефекти на гемодинаміку, високоефективними модуляторами скоротливої активності гладеньких м'язів сечовода людини і тварин [11].

Їх ефект обумовлений розвитком гіперполяризації мембрани гладком'язевих клітин, що призводить до розслаблення м'язових волокон через декілька механізмів: запобіганню деполіаризаційному поступанні іонів Ca<sup>2+</sup> в клітину, обмеженню агоніст-збуджувального збільшення вмісту інозитол-1,4,5-трифосфату, або зменшення Ca<sup>2+</sup>-чутливості скорочувальних білків [9,12]. Нові активатори АТФ-чутливих калієвих каналів і їх аналоги (речовини ПФ-5; ПФ-10) засвідчили високу ефективність в регуляції скоротливої активності

гладеньких м'язів кровеносних судин [3, 8] та сечового міхура [2, 6, 7, 10]. За аналогією, передбачалося, що нові фторовмісні відкривачі калієвих каналів можуть впливати на електромеханічне спряження в гладеньких м'язах сечовода, що є важливим для корегуючого впливу на уродинаміку при багатьох розладах сечовивідної системи: ниркової кольки, сечокам'яній хворобі, а також для розслаблення сечовода перед уретероскопією.

### Мета дослідження

Дослідити вплив нових фторовмісних активаторів  $K(+)$ АТФ - каналів (речовина ПФ - 5 та ПФ - 10) на скоротливу і електричну активність гладеньких м'язів сечоводу людини і гвінейської свинки.

### Матеріал і методи

Експерименти проведені на поздовжніх смужках сечоводу людини, що бралися від рівня миски під час хірургічних втручаннях на нири довжиною до 4-5 см шириною 0,2-0,5 см.

Контролем слугували смужки сечовода взяті під час патолого-анатомічного розтину хворих, що померли від загальних хвороб (ішемічна хвороба серця, гіпертонічна хвороба, інсульт). Під час розтину брався фрагмент сечовода та мисочка, довжина сечовода становить до 5-8 см.

Нові фторовмісні активатори  $K(+)$ АТФ - каналів ПФ-5, ПФ-10 та їх розчинник диметилацетамід були вироблені співробітниками Інституту органічної хімії НАН України (під керівництвом проф. Л.М. Ягупольського). Для порівняння ефективною дії ПФ-5 і ПФ-10 використовували пінацидил. Для проведення експериментів на сечоводах тварин використовували гвінейські свинки (самці і самки) масою 0,3-0,35 кг. Були дотримані усі вимоги щодо роботи з лабораторними тваринами та людським об'єктом (Міжнародна конвенція, Страсбург, 1986, та необхідні Директиви ЄЕС №609 від 24.11.1986р. і наказ МОЗ України №281 від 1.11.2000р).

### Обговорення результатів дослідження

З'ясування модулюючого впливу активаторів калієвих каналів на скоротливу і електричну активність гладеньких м'язів сечовода людини і гвінейської свинки вивчали на ізольованих смужках залежно від прикладеної концентрації препарату та тривалості його дії. Оскільки спонтанні електричні розрядні скорочення ізольованих смужок модельного сечоводу були малочастотними, тому вони викликалися електричними струмами і оцінювалась їх амплітуда та тривалість. Електрична стимуляція розпочиналася після 10 хв витримування в камері з розчином Кребса і розміщеними

двома платиновими електродами. Тривалість подразнюючого імпульсу становила 6 мс з інтервалом 200 с і силою струму 200 мА. Амплітуда викликаних потенціалів дії становила  $31,8 \pm 2,1$  мВ, а їх тривалість  $1,33 \pm 0,1$  с ( $n=19$ ). Розвиток ПД супроводжувався формуванням фазних скорочень, сила яких знаходилася в межах від 20 до 100 мН, а їх тривалість становила  $2,3 \pm 0,3$  с ( $n=19$ ).

Серією досліджень на ізольованих смужках сечовода морських свинок було з'ясовано ефекти нових активаторів АТФ-каналів із назвою ПФ-5 і ПФ-10, які відрізнялися хімічною будовою і молекулярною масою, але обидва мали в своїй структурі атом фтору [5], на розвиток їх фазних скорочень і тонічного напруження.

Експериментально виявлено, що ПФ-5 та ПФ-10 володіють вираженими релаксуючими властивостями, зменшуючи амплітуду фазних скорочень ізольованих смужок сечовода морської свинки.

Дослідження засвідчили, що пороговими дозами для ПФ-5 виявилася його концентрація 0,01 мкМ, а ПФ-10 - 0,031 мкМ. Вірогідні зміни, що проявлялися пригніченням фазних скорочень для ПФ-5 становили 0,295 мкМ. Це проявлялося в зменшенні амплітуди викликаних скорочень на  $11,3 \pm 1,9\%$  ( $n=8$ ,  $p<0,05$ ) від вихідних скорочень в нормальному розчині Кребса. Максимальний ефект пригнічення фазних скорочень для ПФ-5 становив 2,95 мкМ. За таких умов амплітуда фазних скорочень пригнічувалась на  $94,6 \pm 4,1\%$  ( $n=9$ ,  $p<0,001$ ). Повне припинення відповіді на електричне подразнення при перфузії ізольованих смужок сечовода речовиною ПФ-5 становила 29,5 мкМ у всіх без виключення спостереженнях ( $n=9$ ). Тривалість перфузії досліджуваної речовини на скорочувальну активність становила 10 хв. Напівмаксимальний ефект ПФ-5 з інгібування АТФ-залежних калієвих каналів гладеньком'язових клітин сечоводу становив 0,30 мкМ. При перфузії смужок сечовода речовиною ПФ-10 було встановлено, що його початкова ефективна доза становила 0,031 мкМ. За умов 10-хвилинної перфузії максимальна амплітуда скорочувальної активності становила  $2,1 \pm 1,1\%$  ( $n=8$ ,  $p>0,05$ ). Збільшення концентрації ПФ-10 в омиваючому розчині до 0,311 мкМ викликала зменшення амплітуди скорочень на  $31,4 \pm 3,4$  мкМ ( $n=8$ ,  $p>0,01$ ). Напівмаксимальне зменшення амплітуди викликаних скорочень сечовода при перфузії ПФ-10 складала  $1,1 \pm 0,3$  мкМ. Заміна тестуючого розчину на вихідний нормальний розчин Кребса не завжди приводила до відновлення скоротливої здатності міоцитів сечовода. Дана реакція залежала більшою мірою від дози досліджуваних активаторів. При концентрації ПФ-5 і ПФ-10 (10 мкМ) викликані

ефекти із пригніченням фазних скорочень були незворотними.

Вірогідність значень досліджуваних показників ефективності ПФ-5 і ПФ-10 засвідчують їхню високу здатність у пригніченні максимальної амплітуди ізометричних скорочень. ПФ-5 володіє більшою пригнічуючою активністю та початковою стартовою ефективністю.

Як засвідчили результати досліджень та їх аналіз фторовмісні сполуки ПФ-5 та ПФ-10 володіють вираженою здатністю впливати на електро-механічне спраження в гладеньких м'язах сечовода людини та морських свинок, через активацію К(+)-АТФ-каналів. Напівмаксимальна ефективна доза ПФ-5 становила 0,3 мкМ, тоді як для ПФ-10 ця величина була 1,1 мкМ і відповідно реактиву-юча концентрація - 0,01 і 0,03 мМ.

Найбільш ефективною дозою була вибрана концентрація ПФ-5 - 1 мкмоль/л. Перфузія смужок сечовода речовиною ПФ-5 в концентрації 1 мкмоль/л протягом 15 хв викликала виражене зменшення амплітуди тривалості фазних скорочень. Так, після заміни вихідного розчину Кребса на тестуючий із вмістом активатора АТФ-каналів речовини ПФ-5 (1 мкМ) відбувалися часозалежні зміни електричної і скоротливої активності. Пригнічення амплітуди фазних скорочень детермінувалося зменшенням тривалості викликаних ПД. За аналогічних умов тривалість ПД на 10 хв. аплікації ПФ-5 становила  $31,3 \pm 10,3\%$  а скорочення -  $52,4 \pm 11,2\%$  ( $n=6$ ,  $p<0,05$ ), а на 15 хв відповідно  $24,3 \pm 5,3\%$  і  $44,8 \pm 9,3$  ( $n=5$ ,  $p<0,05$ ) від вихідних величин. Тривала дія ПФ-5 в аналогічній концентрації викликала подальше пригнічення реєструючих параметрів електричної і скоротливої активності. Викликані зміни були зворотними, однак, при концентрації ПФ-5 більше 20 мкМ, його пригнічуюча дія на тривалість і амплітуду скорочення навіть при тривалій перфузії нормальним розчином Кребса (до 30 хв) не призводила до величини їх вихідних показників.

Отже, отримані нами результати на ізольованих смужках сечовода людини і морських свинок дозволяють вважати нові фторовмісні аналоги відомого активатора калієвих АТФ-каналів пінацидилу ПФ-5 та ПФ-10 досить потужними модуляторами скоротливих реакцій. Ці ефекти можуть бути використані при фармакотерапії ниркової кольки, спричиненою сечокам'яною хворобою, гіпертонічній хворобі, гіперактивному сечовому міхурі і, особливо, при проведенні уретероскопій для розслаблення м'язів сечовода, як попередньо введений, а також і при додаванні в перфузуючий розчин безпосередньо.

## Висновки

1. Нові фторовмісні активатори калієвих АТФ-залежних каналів (похідні пінацидилу) сполуки (ПФ-5 та ПФ-10) є ефективними модуляторами скоротливої і електричної активностей гладеньких м'язів сечовода людини і морської свинки.

2. Досліджувані активатори К(+)-АТФ-каналів концентраційно-залежно і детерміновано в часовому вимірі володіють міорелаксуючою дією на ізольовані смужки гладеньких м'язів сечовода ссавців.

3. ПФ-5 і ПФ-10 мають високу здатність в пригніченні максимальної амплітуди ізометричних скорочень, при цьому ПФ-5 (флокалін) володіє більш вираженою активністю та початковою стартовою ефективністю.

4. Препарати можуть бути використані при фармакотерапії ниркової кольки, спричиненою сечокам'яною хворобою, гіпертонічній хворобі, гіперактивному сечовому міхурі і особливо при проведенні уретероскопій для розслаблення м'язів сечовода, як попередньо введений, а також і при додаванні в перфузуючий розчин безпосередньо.

**Література.** 1. *Возіанов С.О.* Земляк М.В. Сучасний підхід до лікування хворих із нирковою колькою з позиції доказової медицини / С.О.Возіанов, М.В.Земляк // *Здоров'я людини* 2004.- №4.- С.24-28. 2. *Лимаренко І.В.* Порівняльне вивчення впливу нового фторвмісного похідного гуанідину та пінацидилу на скорочувальну активність детрузора in vitro / І. В. Лимаренко // *Ліки*.- 2005.- №1-2.- С.81-85. 3. *Струтинський Р.Б.* Дослідження впливу нових активаторів АТФ-залежних калієвих каналів на функції серця та вазомоторні реакції в нормальних та патологічних умовах/ Р.Б.Струтинський // *Дис. ... канд. біол. наук: Київ*, 2002.- 168 с. 4. *Бурый В.А.* Исследование трансмембранных ионных токов гладкомышечных клеток мочеоточника морской свинки методом фиксации напряжения / В.А.Бурый // *Физиол. ж.* - 1973, Т.59, №10, с.1608-1613. 5. *Петко К.И., Решицкий А.Н., Малетина И.И., Ягупольский Л.М.* Фторсодержащие арилгуанидины- аналоги лекарственного препарата пинацидила / К.И.Петко, А.Н.Решицкий, И.И.Малетина, Л.М.Ягупольский // *Укр. хим. ж.* - 1996.- Т.62, N11.- С.54-61. 6. *Самарська И.В.* Влияние новых фтор содержащих производных гуанидина (аналогов пинацидила) на сократительную активность М. Detrusor / И.В. Самарська // *Jesical, Biomed. Biosoc. Antropol.* 2004.- Vol.4.- №3, P.105-107. 7. *Akino H., Chapple C.R., McKay N.* at el. Spontaneous contractions of the pig urinary bladder: the effect of ATP-sensitive potassium channels and the role of the mucosa / H.Akino, C.R.Chapple, N.McKay [at el.] // *BJU Int.* - 2008.- Vol.102, №9. - P.1168-1174. 8. *Dick G.M., Tune J.D.* Role of potassium channels in coronary vasodilation / G.M. Dick, J.D.Tune // *Exp. Biol. Med.* (Maywood).- 2010.- Vol.235, №1.- P.10-22. 9. *Quayle J.M., Nelson M.T., Standen N.B.* ATP-sensitive and inwardly rectifying potassium channels in smooth muscle / J.M.Quayle, M.T.Nelson, N.B.Standen // *Physiol Rev.* - 1997.- Vol.77, №4.- P.1165-1232. 10. *Tammaro P.* Vascular K ATP channels: dephosphorylation and deactivation / P.Tammaro // *Br. J.Pharmacol.* - 2009.- Vol.157, №4.- p.551-553. 11. *Teramoto N., McMurray G., Brading A.F.* Effects of levromacalim and nucleotide diphosphates on glibenclamide-sensitive K<sup>+</sup> channels in pig uretal myocytes / N.Teramoto, G.McMurray, A.F.Brading // *Br. J.Pharmacol.* - 1997.- Vol.120, №7.- P.1229-1240. 12. *Weiss J.N., Korge P., Honda H.M., Ping P.* Role of the mitochondrial permeability transition in myocardial disease / J.N.Weiss, P.Korge, H.M.Honda, P.Ping // *Circ. Res.* - 2003.- Vol.93.- P.292-301.

**НОВЫЕ ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ ПОДХОДЫ В  
РАСЛАБЛЕНИИ ГЛАДКИХ МЫШЦ  
МОЧЕТОЧНИКА ПРИ УРЕТЕРОПИЕЛОСКОПИИ***Т. Н. Бойчук, Б. В. Джуран, Р. И. Янчий, В. В. Козут*

**Резюме.** Инотропный эффект новых фторосодержащих аналогов пинацедила (вещества ПФ-5 и ПФ-10) - активаторов K(+)АТФ каналов исследовано на электрическую (ПД) и сократительную активность изолированных полосок гладких мышц мочеоточника человека и гвинейских свинок. Установлена их дозозависимая способность к угнетению амплитуды вызванных фазных сокращений и длительности потенциалов действия. Вещество ПФ-5 имеет более выраженный миораслабляющий эффект, нежели вещество ПФ-10. Его модулирующее действие на электро-механическое сопряжение гладких мышц мочеоточника находится в пределах 1-10 мкМ. Данные вещества эффективно влияют на тонус гладких мышц мочеоточника и могут быть использованы в практике уретеропиелоскопий.

**Ключевые слова:** гладкие мышцы, мочеоточник, фторосодержащие, сокращение, электрическая активность, уретеропиелоскопия.

**NEW PHARMACOLOGICAL APPROACHES IN  
RELAXING SMOOTH MUSCLES OF URETER IN  
CASE OF URETHROPYELOSOCOPY***T. M. Boichuk, B. V. Dzhuran, R. I. Yanchyi, V. V. Kogut*

**Abstract.** The inotropic effect of new fluorine-containing analogues of pinacedile (PF-5 and PF-10 substances) - activators of KATP channels has been investigated on electrical (AP) and contractile activity of the isolated strips of human and guinea pig ureteric smooth muscles. Their dose-dependent ability to inhibition of amplitude of the caused phase contractions and duration of action potentials has been established. PF-5 substance has more expressed muscles relaxing effect, than PF-10 substance. Its modulating action on electro-mechanical coupling of ureteric smooth muscles is within the limits of 1-10 microM. These substances have an effective influence on ureter muscles tone and can be used in urethropyelocopy practice.

**Key words:** smooth muscles, ureter, fluorine-containing, contraction, electrical activity

**P.L.Shupyk National Academy of Post-graduate  
Education (Kyiv)  
Medical University of the UAFM (Kyiv)  
Municipal Clinical Hospital №6 (Kyiv)  
O.O.Bohomolets Institute of Physiology of NAS of  
Ukraine**

*Clin. and experim. pathol. - 2010. - Vol.9, №3 (33). - P.11-14.*

*Надійшла до редакції 25.08.2010*

*Рецензент – проф. І.І.Заморський*

*© Т. М. Бойчук, Б. В. Джуран, Р. І. Янчий, В. В. Козут, 2010*