

Выявленные нарушения необходимо учитывать при составлении прогноза неблагоприятного влияния на здоровье населения.

Ключевые слова: полиэферы, теплокровные животные, эндогенная интоксикация.

Стаття надійшла 13.07.2011 р.

indexes. The displayed impairments must be considered when elaborating the prognosis of unfavorable influence of the substances on the population health.

Key words: polyethers, warm-blooded animals, endogenous intoxication.

УДК [616.248+616.232-002]-07



Б.Д. Лориник

Національний фармацевтичний університет, м. Харків

ГІПОТЕНЗИВНА ДІЯ ГІДРОХЛОРТІАЗИДУ В УМОВАХ ІНДОМЕТАЦІЙНОЇ І ВАЗОРЕНАЛЬНОЇ ГІПЕРТЕНЗІЇ

У роботі представлено результати вивчення гіпотензивної дії гідрохлортіазиду у різних дозах. Доведено, що гідрохлортіазид в умовах індометаційної і вазоренальної гіпертензії проявляє виражений гіпотензивний ефект в дозі 40 мг/кг.

Ключові слова: гіпертензія, артеріальний тиск, індометацин, гідрохлортіазид.

Робота виконана у рамках науково-дослідної програми Національного фармацевтичного університету “Фармакологічні дослідження біологічно активних речовин і лікарських засобів синтетичного та природного походження, їх застосування у медичній практиці” (№ держ. реєстр. 0103U00909478).

В останні десятиріччя минулого століття діуретики зайняли одне із провідних місць у лікуванні гіпертонічної хвороби і хронічної серцевої недостатності. Не будучи безпосередньо антигіпертензивними препаратами, вони, сприяючи виведенню великої кількості рідини, проявляють гіпотензивну дію, знижуючи артеріальний тиск до фізіологічної норми [1, 2, 6, 9, 10].

Метою роботи було вивчення гіпотензивної дії гідрохлортіазиду в умовах індометаційної і вазоренальної гіпертензії.

Матеріал та методи дослідження. Експериментальну модель індометаційної гіпертензії одержували шляхом хронічного введення інгібітора синтезу простагландинів – індометацину – на фоні зміни функціонального стану нирок внаслідок сольового навантаження [3]. Експерименти проводили на нелінійних щурах-самцях масою 200,0-220,0 г. У всіх тварин вимірювали артеріальний тиск (АТ) у хвостовій артерії модифікованим методом, який оснований на принципі Ріва-Роччі, на приладі BE RECORDER (Італія). Для визначення вихідного рівня АТ для кожного щура реєстрацію тиску проводили 2 рази протягом доби. При цьому середній рівень тиску (САТ) було розраховано як середню величину з 3-4 паралельних вимірів. У результаті встановлено, що величина САТ у щурів коливалася в межах 135-160 мм рт.ст. Для дослідів було відібрано тварини з уже підвищеним САТ, величина якого склала в середньому (155±1,8) мм рт.ст.

Артеріальну гіпертензію у щурів викликали шляхом щоденного введення протягом 6 тижнів 1% розчину кухонної солі, який тварини одержували замість питної води в поєднанні із введенням усередину індометацину в дозі 2 мг/кг [3]. Через 6 тижнів у 70% тварин спостерігали достовірне підвищення рівня САТ порівняно з вихідними: величина САТ перебувала в межах 175-210 мм рт.ст. і складала в середньому 190±4,0 мм рт.ст. Отримані результати свідчили про розвиток вираженої гіпертензії. Щурів з розвиненою гіпертензією було поділено на 3 групи із приблизно однаковим САТ у кожній. Тварини 1-ї групи слугували контролем на природну регресію патологічного процесу, тварини 2-ї та 3-ї груп одержували всередину гідрохлортіазид у дозах 20,0 мг/кг і 40,0 мг/кг. Тривалість введення гідрохлортіазиду склала 10 днів, виходячи з того, що за даними клініцистів, максимум гіпотензивної дії при безперервному застосуванні проявляється, в основному, на 5-10 доби [1, 6, 7]. Під час лікування реєстрацію САТ у щурів проводили через 1,5 і 10 діб.

Вазоренальну гіпертензію викликали на кролях різної статі масою 3,0 кг-3,5 кг. Систолічне АТ у тварин визначали на центральній вушній артерії за допомогою осцилометра □3□. Щодня протягом 10 діб в кожній тварині вимірювали САТ для встановлення вихідного рівня, що складав у середньому 112,0 мм рт.ст. Експериментальну вазоренальну гіпертензію викликали дозованим звуженням однієї із ниркових артерій □□□ використовуючи принцип класичного методу Голдблатта.

Виходячи з того, що значне підвищення САТ в умовах вазоренальної ниркової гіпертензії відзначається через 4-5 тижнів від моменту звуження судин, вивчення гіпотензивної дії гідрохлортіазиду проводили через 1 місяць після відтворення патології. Рівень реєстрованого тиску на цей термін коливався в межах 130-150 мм рт.ст., який і був прийнятий як вихідне значення для вивчення гіпотензивної дії гідрохлортіазиду. Від моменту розвиненої вазоренальної гіпертензії всі тварини були розподілені на 3 групи (по 5 кролів у кожній). Тварини 1-ї групи тварин слугували контролем на природну регресію; тварини 2-ї й 3-ї груп одержували усередину

гідрохлортіазид у дозах 20,0 і 40,0 мг/кг маси. Тривалість введення препаратів 10 днів. Реєстрацію тиску проводили на 1, 5 і 10 добу.

Дані обробляли методами непараметричної статистики з використанням t-критерію Стьюдента.

Результати дослідження та їх обговорення. Отримані дані свідчать, що в групі контрольних тварин протягом перших 5 діб від початку оцінки динаміки природної регресії досягнутого рівня індометациїної гіпертензії виявлено подальше незначне підвищення САТ, що зберігалось на тім же рівні протягом усього строку досліджу (табл. 1).

Таблиця 1

Вплив гідрохлортіазиду на рівень артеріального тиску у щурів в умовах індометациїної гіпертензії ($\bar{X} \pm Sx$)

Умови дослідів	Доза, мг/кг	Рівень САТ, мм рт. ст.				Гіпотензивний ефект, % до контролю
		Вих.	1 доба	5 доба	10 доба	
Гіпертензія, без лікування	-	190±4,0	191±4,0	194±5,0	182±4,0	-
Гіпертензія + Гідрохлортіазид	20	192±5,3	180±4,3*	169±4,7	160±4,7**	15,9
	40	193±4,0	184±4,3*	171±5,3	161±5,8**	16,6

Примітка: * - p < 0,05, ** - p < 0,001, в порівнянні з контролем.

Це пов'язано, очевидно, з тим, що в дозі 20 мг/кг діуретичний ефект гідрохлортіазиду в 2 рази слабкіше його сечогінної дії, ніж в дозі 40 мг/кг, у який гідрохлортіазид проявляв виражену гіпотензивну дію. В терапевтичній практиці вважається значимим зниження артеріального тиску вже на 10% [1, 5, 6, 7, 8]. Отримані нами результати і дані літератури свідчать про те, що гідрохлортіазид саме в дозі 40 мг/кг проявляє діуретичну й гіпотензивну дію [5]. Результати, які отримані при вивченні впливу гідрохлортіазиду в умовах вазоренальної гіпертензії, представлені в табл. 2.

Таблиця 2

Вплив гідрохлортіазиду на рівень САТ у кролів в умовах вазоренальної гіпертензії ($\bar{X} \pm Sx$)

Умови дослідів	Доза, мг/кг	Рівень САТ, мм рт. ст.				Гіпотензивний ефект, % до контролю
		Вих.	1 доба	5 доба	10 доба	
Гіпертензія, без лікування (контроль)	-	141±4,2	142±2,6	144±5,0	140±5,0	-
Гіпертензія + Гідрохлортіазид	20	142±4,2	133±3,2	127±3,2	123±5,4	13,3
	40	140±3,4	131±3,0	125±3,9	120±5,4	14,2

Примітка: * - p < 0,05, ** - p < 0,001, в порівнянні з контролем.

Установлено, що у тварин контрольної групи протягом 10 діб спостереження рівень САТ залишався високим у порівнянні з вихідним. Гідрохлортіазид, на фоні розвиненої вазоренальної гіпертензії проявляє гіпотензивний ефект. Зниження САТ у середньому на 9 мм рт.ст. спостерігалось вже в 1 добу лікування.

Подальше введення гідрохлортіазиду приводило до достовірного зниження тиску, і на 5 добу гіпотензивний ефект для обох дозувань гідрохлортіазиду складав у середньому 10,65%. У наступний період спостереження (10 доба) гіпотензивна дія гідрохлортіазиду залишалася. При цьому рівень САТ знизився на 19-20 мм рт.ст. у порівнянні з контрольними величинами.

Висновок

Гідрохлортіазид в умовах індометациїної і вазоренальної гіпертензії в дозі 40 мг/кг проявляє виражений гіпотензивний ефект.

Перспективи подальших розробок у даному напрямку. В подальшому будуть вивчатися механізми гіпотензивної дії гідрохлортіазиду в умовах артеріальної гіпертензії на тлі вагітності.

Література

1. Березняков И.Г. Диуретики как гипотензивные средства / И.Г. Березняков // Провизор. - 2002. - № 2. - С.20-22.
2. Гиляревский С.Р. Обеспечение безопасности применения диуретиков при лечении сердечно-сосудистых заболеваний: роль калийсберегающих диуретиков / С.Р. Гиляревский // Фарматека. - 2004. - №8. - С.70-74.
3. Матковский К.Л. Индометациновая гипертензия / К.Л. Матковский // Врачебное дело. - 1972. - №3. - С. 98-99.
4. Сернов Л.Н., Гацура В.В. Элементы экспериментальной фармакологии. - М.: Медицина, 2000. - С. 117-320.
5. Сидоренко Б.А. Тиазидные диуретики как краеугольный камень антигипертензивной терапии: Обзор / Сидоренко Б.А., Преображенский Д.В., Шатунова И.М. // Кардиология. - 2000. - Т.40, №4. - С.80-86.
6. Сидоренко Б.А., Романов Н.Е. Место диуретиков в гипотензивной терапии больных артериальной гипертензией с сопутствующими заболеваниями // Кардиология. - 2000. - Т.40, №5. - С.83-96.
7. Sacks F., Svetkey L., Vollmer W. Dast-Sodium collaborative research group. Effects on blood pressure of dietary sodium and the dietary approaches to stop hypertension (DASH) diet // N.Engl. J. Med. - 2001. - Vol. 344. - P.3-10.
8. Szponar L., Respondek W., Zareba M. Sodium chloride in food rations and dinners natriuresis in Dahl salt-sensitive rats // Am. J. Hypertens. - 1991. - Vol.4. - P.285-293.
9. Nagata C., Takatsuka N., Shimizu N. Sodium intake and risk of death from stroke in Japanese men and women // Stroke. - 2004. - Vol.35, № 7. - P.1543-1547.
10. Park J.B. Chronic treatment with a superoxide dismutase mimetic prevents vascular remodeling and progression of hypertension in salt-loaded Stroke-prone spontaneously hypertensive rats // Am.I.Hypertens. - 2002. - Vol.15 (1P+1). - P.78-84.

Реферат

**ГИПОТЕНЗИВНОЕ ДЕЙСТВИЕ
ГИДРОХЛОРТИАЗИДА В УСЛОВИЯХ
ИНДОМЕТАЦИНОВОЙ И ВАЗОРЕНАЛЬНОЙ
ГИПЕРТЕНЗИИ**

Торяник Е.Л.

В работе представлены результаты изучения гипотензивного действия гидрохлортиазида. Доказано, что гидрохлортиазид в условиях индометациновой и вазоренальной гипертензии проявляет выраженный гипотензивный эффект в дозе 40 мг/кг.

Ключевые слова: гипертензия, артериальное давление, индометацин, гидрохлортиазид.

Стаття надійшла 31.05.2011 р.

**HYPOTENSIVE ACTION OF
HYDROCHLORTHIAZIDE IN CONDITION
INDOMETACIN AND VASORENAL
HYPERTENSION**

Toryanic E.L.

The results of the study of the antihypertensive action of hydrochlorothiazide. Proved that the conditions of indometacin, hydrochlorothiazide and renovascular hypertension showed pronounced and the hypotensive effect of 40 mg/kg.

Key words: hypertension, arterial pressure, indometacin, hydrochlorothiazide

УДК: 612.172+612.176+612.4

Д.Д. Чеботар

Миколаївський національний університет імені В.О.Сухомлинського

**СТАН ПРООКСИДАНТНО-АНТИОКСИДАНТНОЇ СИСТЕМИ СЕРЦЯ ЩУРІВ В УМОВАХ
ГІПОФУНКЦІЇ ЕПІФІЗУ НА ТЛІ РОЗВИТКУ АДРЕНАЛІНОВОЇ МІОКАРДІОДИСТРОФІЇ**

Комплексна дія світла та адреналіну активує адаптаційні системи, знижує рівень пероксидації у серці, сприяє компенсаторній напрузі антиоксидантного захисту, зниженню проявів цитолітичного синдрому, що викликає надлишок адреналіну.

Ключові слова: гіпомелатоніємія, міокард, адреналінова міокардіострофія, епіфіз, антиоксиданти, пероксидація.

Мелатонін – це сомногенний нейромедіатор, гормон, що блокує проліферацію та синтез і секрецію гонадотропінів, який діє через ядерні рецептори на експресію 252 генів у хромосомах клітин серця та мембранні рецептори. Завдяки цьому він є ендogenous адаптогеном і антиоксидантом, антистресорним чинником, антиканцерогеном, а разом – антигеріатричним фактором організму. Синтезується він в епіфізі для усього організму тільки тоді, коли на очі не потрапляє світло; мелатонін APUD-системи діє апокринно та паракринно [1, 2, 3, 7].

Проблема впливу мелатоніну на серцево-судинну систему є актуальною, оскільки показано протективний ефект мелатоніну при ішемічній хворобі серця, кардіосклерозі, гіпертонії [8].

Є велика група населення, яка працює в нічні зміни, існує в умовах цілодобового освітлення (великі міста, полярний день, сон при світлі), що блокує синтез та секрецію мелатоніну епіфізом. Велике значення приділяється прооксидантно-антиоксидантному балансу органів та організму в цілому, систем і захисту та пошкодження, універсальній в адаптації. Відомо, що надлишок адреналіну (у тому числі і як прооксиданту) сприяє некрозу ділянок серця, викликаючи адреноміокардіострофію (АМД). Праць, що стосуються взаємодії фізіологічних ефектів надлишку адреналіну при гіпофункції епіфізу, практично немає.

Метою роботи було визначення стану прооксидантно-антиоксидантної системи серця в умовах нестачі мелатоніну в організмі та на тлі розвитку адреналінової міокардіострофії.

Матеріал і методи дослідження. Дослідження виконані на 32 статевозрілих білих щурах-самцях лінії Wistar масою 220-260 г. Тварин утримували у віварії на стандартному раціоні, досліди були проведені у весняний період. Усі втручання та забій тварин проводили з дотриманням принципів „Європейської конвенції про захист хребетних тварин, які використовуються для експериментальних та наукових цілей” (Страсбург, 1985) та ухвали Першого національного конгресу з біоетики (Київ, 2001).

Гіпофункцію епіфізу (гіпопінеалізм, гіпомелатоніємія) викликали цілодобовим освітленням щурів-самців інтенсивністю 1000-1500 Лк двома лампами з обох боків клітки терміном 10 діб [4]. Некротичний процес в міокарді моделювали внутрішньо-м'язовим одноразовим введенням адреналіну гідрохлориду з розрахунку 0,5 мг/кг маси тіла одноразово на 9 день досліду. Дослідження проводили через 24 години після введення адреналіну, що відповідає піку некрозоутворення [8]. 1 групу склали інтактні щури, 2 – з АМД, 3 – з гіпомелатоніємією, 4 – з гіпомелатоніємією та АМД.

Особливості метаболічних процесів у міокарді аналізували за станом прооксидантно-антиоксидантної системи. Активність вільнорадикального перекисного окиснення (ВРПО) визначали за концентрацією дієнових кон'югатів і малонового діальдегіду (МДА). Визначали показники антиоксидантного захисту (АОЗ) у серці – активність супероксиддисмутази (СОД), каталази, глутатіонпероксидази. Крім того в серці визначали загальну