

## Влияние гистохрома на экскреторную функцию почек в эксперименте

Талалаева О.С.<sup>1</sup>, Жариков А.Ю.<sup>1</sup>, Федореев С.А.<sup>2</sup>, Зверев Я.Ф.<sup>1</sup>, Брюханов В.М.<sup>1</sup>, Мищенко Н.П.<sup>2</sup>, Лампатов В.В.<sup>1</sup>

## Experimental histochrome's effect on the renal excretory function

Talalayeva O.S., Zharikov A.Yu., Fedoreyev S.A., Zverev Ya.F., Bryukhanov V.M., Mishchenko N.P., Lampatov V.V.

<sup>1</sup> Алтайский государственный медицинский университет, г. Барнаул

<sup>2</sup> Тихоокеанский институт биоорганической химии ДВО РАН, г. Владивосток

© Талалаева О.С., Жариков А.Ю., Федореев С.А. и др.

Цель исследования — установить возможное влияние препарата «Гистохром» на экскреторную функцию почек. Препарат «Гистохром» вводился крысам в течение 10 сут подкожно в дозе 10 мг/кг массы тела. Каждые 2 сут определяли суточный диурез, экскрецию креатинина, ионов натрия и калия. Длительное введение гистохрома сопровождалось пятикратным увеличением диуреза и сопоставимым ростом экскреции креатинина. Экскреция ионов увеличивалась незначительно. Выявленный диуретический эффект гистохрома качественно напоминает действие мочегонных растений, но количественно сопоставим с эффектом тиазидовых диуретиков.

**Ключевые слова:** гистохром, экскреторная функция почек.

The aim of present investigation was to establish possible histochrome's effect on the renal excretory function. During 10 days was being administrated histochrome by subcutaneous injections in dose 10 mg/kg. Every 2 days was being detected daily renal excretions of water, creatinin, sodium and potassium. Long-term histochrome's administration was followed by a fivefold increasing of water excretion and comparable amplification of creatinin. Sodium's and potassium's excretions were increasing to a lesser degree. The revealed histochrome's diuretic effect qualitatively reminds action of diuretic plants, but quantitatively it was compared with thiazid's one.

**Key words:** histochrome, renal excretory function.

УДК 615.22.014.425:616.634

### Введение

Многолетний опыт клинического применения диуретических средств доказал их высокую эффективность при различных патологических состояниях. Так, тесная гомеостатическая взаимосвязь функций почек и сердечно-сосудистой системы обеспечила диуретикам прочные позиции в лечении кардиологической патологии, где они могут применяться как самостоятельно, так и в составе комбинированной терапии.

Как известно, в основе широкого спектра фармакологических эффектов современных диуретических средств лежит их способность воздействовать на транспорт электролитов и воды. Однако интервенция синтетических диуретиков в такой фунда-

ментальный процесс, как трансмембранный перенос ионов, обуславливает их многочисленные побочные эффекты [4, 11]. Поэтому до настоящего времени поиск новых малотоксичных соединений, обладающих мочегонным действием, остается актуальной задачей фармакологии. С этих позиций большой практический интерес представляют работы, посвященные изучению диуретической активности веществ на основе природных соединений, главным источником которых остаются растения [6, 7, 13, 14]. Ранее было показано, что в формировании мочегонного эффекта фитопрепаратов участвуют различные полифенольные соединения, включая производные нафтохинона [1, 3]. В этой связи поиск и изучение диуретической активности аналогичных природных соединений представляется перспективным направлением.

Среди альтернативных источников лекарственных субстанций в последние десятилетия активно исследуются морские природные соединения. К настоящему времени уже выделены и структурно изучены около 13 тыс. природных соединений из морских организмов. В том числе выраженным биологическим эффектом обладает один из самых распространенных хиноидных пигментов морских беспозвоночных эхинохром (2,3,5,6,8-пентагидрокси-7-этил-1,4-нафтохинон). Углубленное изучение фармакологической активности эхинохрома послужило основой для создания сотрудниками Тихоокеанского института биоорганической химии ДВО РАН нового лекарственного препарата «Гистохром». Последний, являясь одним из наиболее активных антиоксидантов нового поколения [2, 10], в 1999 г. был запатентован как высокоэффективный лекарственный препарат для лечения острого инфаркта миокарда и ишемической болезни сердца [9].

Клинические исследования гистохрома и дальнейший опыт его применения в практической медицине показали, что многочисленные кардиотропные эффекты препарата благоприятно влияют на течение заболеваний сердечно-сосудистой системы, снижая частоту осложнений и летальных исходов при кардиологической патологии [2, 9, 10]. Вместе с тем столь выраженный терапевтический эффект препарата вряд ли может быть вызван только его антиоксидантной активностью. Скорее всего, мощное кардиопротекторное действие гистохрома многогранно и обусловлено рядом других малоизученных механизмов. В том числе не исключено, что присущее препарату улучшение показателей внутрисердечной гемодинамики — результат его влияния на функцию почек. На возможный мочегонный эффект гистохрома указывают свойственные препарату улучшение микроциркуляции, рассасывающее и противовоспалительное действие [8]. Заметим, что сочетание мочегонного и противовоспалительного эффектов характерно для большинства растительных полифенольных комплексов [1, 3, 6, 7]. И, наконец, нельзя не отметить, что гистохром не обладает токсическим воздействием на организм больных [8, 9], тогда как курсовое применение большинства известных диуретиков осложняется наличием у них серьезных побочных эффектов [4, 11].

Все вышесказанное предопределило поиск у гистохрома возможной диуретической активности, цель исследования — изучить влияние препарата на экскреторную функцию почек.

## Материал и методы

Эксперименты проводились на 20 крысах линии Wistar обоего пола массой 180—220 г, которые находились в индивидуальных клетках, приспособленных для сбора мочи, в условиях стандартной диеты.

При исследовании возможного диуретического действия гистохрома у группы животных предварительно оценивали исходный уровень показателей экскреторной функции почек. Для определения суточного диуреза один раз в сутки собирали мочу крыс и измеряли объем мочеотделения. Экскрецию креатинина (ммоль/сут) как показателя, характеризующего скорость клубочковой фильтрации, определяли фотокolorиметрическим способом, основанным на фотометрической реакции с пикриновой кислотой (реакция Яффе) по модифицированной методике Поппера. Для расчета суточной экскреции электролитов в собранной моче определяли содержание ионов  $\text{Na}^+$  и  $\text{K}^+$  методом пламенной фотометрии [5]. Полученные значения экскреторной функции почек являлись контрольными.

Гистохром вводили животным подкожно в дозе 10 мг/кг массы тела в течение 10 сут. Режим дозирования и схема введения гистохрома подопытным животным основаны на традиционных методах применения растительных диуретиков [1, 3, 6, 7, 14]. При этом были учтены особенности курсового применения гистохрома в практической медицине [2, 8—10]. Объем суточного диуреза и экскрецию с мочой креатинина, а также ионов натрия и калия в условиях введения гистохрома определяли каждые 2 сут.

Эксперименты выполняли с соблюдением требований Хельсинкской декларации Всемирной медицинской ассоциации (2000 г.).

Статистическую обработку проводили методом парных сравнений с использованием критерия Манна—Уитни. Результаты представлены в виде  $M \pm m$ , где  $M$  — выборочное среднее значение,  $m$  — ошибка среднего. При расчетах использовали программу Statistica 6.0. for Windows.

## Результаты

В результате проведенных экспериментов было установлено, что 10-дневное введение крысам препарата «Гистохром» в дозе 10 мг/кг массы тела существенно увеличивало уровень мочеотделения. При этом

прирост суточного диуреза сопровождался аналогичной динамикой экскреции креатинина (рис. 1). Так, если до введения препарата уровень мочеотделения составлял  $(2,90 \pm 0,25)$  мл/сут, то на 5-е сут эксперимента величина данного показателя возросла до  $(11,40 \pm 1,77)$  мл/сут ( $p < 0,001$ ). Параллельно наблюдалось усиление выделения креатинина с мочой в 3,5 раза (с  $(2,30 \pm 0,16)$  до  $(8,10 \pm 1,27)$  ммоль/сут;  $p < 0,001$ ).

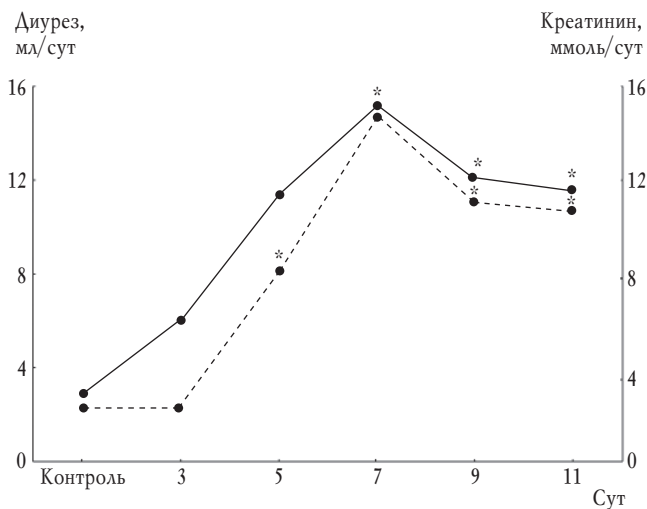


Рис. 1. Влияние гисохрома на динамику суточного диуреза и экскреции креатинина: сплошная линия — динамика суточного диуреза; пунктирная линия — динамика суточной экскреции креатинина; \*  $p < 0,01$  — достоверные различия показателей по сравнению с контролем

Максимальная диуретическая реакция отмечалась на 7-е сут введения гисохрома, когда пятикратное увеличение суточного диуреза крыс обеспечило увеличение показателя до  $(15,20 \pm 2,05)$  мл/сут ( $p < 0,001$ ). Изменение суточного диуреза по-прежнему сопровождалось параллельным ростом экскреции креатинина. Так, через 7 сут эксперимента значения последнего, превышая исходные показатели более чем в 6 раз, также достигали пиковых значений —  $(14,80 \pm 2,34)$  ммоль/сут ( $p < 0,001$ ). К 10-м сут применения гисохрома показатели суточного мочеотделения и экскреции креатинина стабилизировались на уровне несколько ниже пиковых значений (рис. 1). На 2-е сут после отмены препарата объем мочеотделения, сохраняясь на высоком уровне, превышал контрольные значения в 3,7 раза ( $(11,60 \pm 1,50)$  мл/сут;  $p < 0,001$ ), а экскреция креатинина с мочой была почти в 5 раз выше исходной ( $(10,80 \pm 1,91)$  ммоль/сут;  $p < 0,001$ ).

Выделение из организма электролитов изменялось не столь существенно (рис. 2). Наметившаяся на 7-е сут введения гисохрома тенденция к увеличению экскреции натрия завершилась двукратным увеличением показателя к 11-м сут эксперимента, когда выделение этого иона выросло с  $(37,60 \pm 2,87)$  до  $(74,50 \pm 12,62)$  мкмоль/сут ( $p = 0,004$ ).

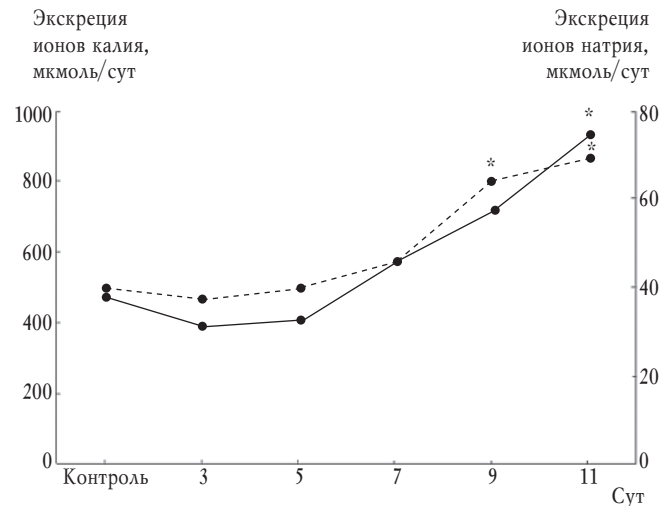


Рис. 2. Влияние гисохрома на динамику суточной экскреции ионов натрия и калия: сплошная линия — динамика суточной экскреции ионов натрия; пунктирная линия — динамика суточной экскреции ионов калия; \* — достоверные различия показателей по сравнению с контролем

Установлено, что аналогичная динамика характеризовала и экскрецию калия. При этом достоверное увеличение описываемого показателя отмечалось начиная с 9-х сут введения гисохрома, когда экскреция калия достигла  $(796,70 \pm 59,33)$  против  $(482,60 \pm 31,25)$  мкмоль/сут ( $p < 0,001$ ) в контроле (рис. 2). Интересно, что максимум выделения калия с мочой был зафиксирован через 2 сут после прекращения введения препарата ( $(870,40 \pm 66,33)$  мкмоль/сут;  $p < 0,001$ ).

## Обсуждение

Результаты проведенных экспериментов показали, что длительное введение гисохрома в дозе 10 мг/кг массы тела значительно и во многом необычно в сравнении с синтетическими диуретиками изменяет экскреторную функцию почек крыс. Несомненно, наиболее яркий эффект препарата заключался в резком увеличении суточного диуреза животных. Оказалось, что диуретическая

активность гистохрома у крыс при длительном применении сопоставима с действием терапевтических доз синтетических диуретиков тиазидового ряда [11, 12]. Однако если синтетические мочегонные средства, являясь салуретиками, в первую очередь многократно повышают экскрецию натрия [4, 11], то в условиях применения гистохрома выделение этого электролита с мочой увеличивалось не столь существенно. Это может означать, что в отличие от синтетических диуретиков гистохром усиливает мочеотделение не за счет ингибирования реабсорбции натрия, а вследствие иных причин.

Диуретический эффект гистохрома отчасти можно объяснить сосудистым воздействием препарата, которое выразилось в усилении клубочковой фильтрации. На вовлечение в процесс возросшей скорости клубочковой фильтрации указывает сопряжение прироста диуреза и экскреции креатинина, наблюдавшееся с 5-х сут введения препарата.

Однако факт усиления скорости клубочковой фильтрации, очевидно, не может объяснить в полной мере столь выраженный диуретический эффект гистохрома. Увеличение суточного диуреза на фоне отсутствия сопоставимых изменений со стороны выделения из организма натрия, калия и креатинина в первые дни введения препарата можно объяснить снижением реабсорбции осмотически свободной воды в почечных канальцах. В частности, в литературе имеются данные о способности гистохрома изменять проницаемость тканевых барьеров для воды [8, 10]. Вполне вероятно, что аналогичное действие препарат оказывает и на почечный эпителий. Остается предположить, что действие гистохрома локализовано в основном в дистальных канальцах нефрона, где посредством системы аквапоринов реабсорбируется вода без натрия [1, 11].

Не менее важным представляется тот факт, что, как показали результаты исследования, гистохром в значительно меньшей степени увеличивает почечную экскрецию ионов калия. Вместе с тем хорошо известно, что большинство синтетических диуретиков оказывают мощное калийуретическое действие, приводящее к развитию гипокалиемии, весьма серьезного побочного эффекта [4, 11]. Так что этот эффект можно рассматривать как существенное преимущество гистохрома.

И, наконец, нельзя не отметить, что действие гистохрома на почки качественно напоминает эффект ряда мочегонных растений, но количественно его существенно превосходит [1, 3, 7, 14].

Таким образом, несмотря на то что главные компоненты в механизме действия гистохрома требуют дополнительных экспериментальных доказательств, углубленное изучение его влияния на функцию почек представляется весьма перспективным направлением.

## Заключение

Экспериментально установлено, что в условиях длительного введения крысам препарат «Гистохром» в дозе 10 мг/кг массы тела обладает сопоставимым с тиазидовыми диуретиками мочегонным действием при значительно менее выраженном натрийуретическом эффекте.

На основании полученных результатов можно предположить, что выявленное мочегонное действие гистохрома складывается из двух компонентов: угнетения канальцевой реабсорбции осмотически свободной воды и увеличения клубочковой фильтрации.

Важным является то, что препарат «Гистохром» не вызывает гипокалиемии, в связи с чем имеет несомненное преимущество перед синтетическими мочегонными средствами.

*Работа поддержана грантом Российского фонда фундаментальных исследований.*

## Литература

1. Азарова О.В., Брюханов В.М., Булгаков В.П. и др. Фармакологическая активность полифенольного комплекса клеточных культур *Lithospermum erythrorhizon* (*boraginaceae*) // Растительные ресурсы. 2007. Т. 43, № 4. С. 102–109.
2. Афанасьев Т.А., Ласукова Т.В., Чернявский А.М. АТФ-сберегающий эффект гистохрома при острой ишемии миокарда большой ишемической болезнью сердца // Бюл. эксперим. биологии и медицины. 1997. Т. 124, № 12. С. 669–671.
3. Брюханов В.М., Булгаков В.П., Зверев Я.Ф. и др. Клеточная культура *Eritrichium sericeum* lehm. (*boraginaceae*) — источник полифенольных соединений, обладающих фармакологической активностью // Хим.-фарм. журн. 2008. Т. 42, № 6. С. 32–35.
4. Брюханов В.М., Зверев Я.Ф. Побочные эффекты современных диуретиков: метаболические и токсико-аллергические аспекты. Новосибирск: «ЦЭРИС», 2003. 327 с.
5. Брюханов В.М., Зверев Я.Ф., Лампатов В.В. и др. Методические подходы к изучению функции почек в эксперименте на животных // Нефрология. 2009. Т. 13, № 3. С. 52–62.
6. Брюханов В.М., Зверев Я.Ф., Санаров Е.М. и др. Химико-фармакологические закономерности в действии растений семейства грушанковых // Эксперим. и клинич. фармакология. 1998. Т. 61, № 6. С. 58–61.

7. Вичкуткина Е.А., Брюханов В.М., Зверев Я.Ф. и др. Фармакологическая активность почечного фитосбора, созданного с помощью оригинального методологического подхода // Нефрология. 2006. Т. 10, № 3. С. 68—73.
8. Еляков Г.Б., Максимов О.Б., Мищенко Н.П. и др. Препарат «Гистохром» для лечения воспалительных заболеваний сетчатки и роговицы глаз // Пат. 2134107 от 10 августа 1999 г.
9. Еляков Г.Б., Максимов О.Б., Мищенко Н.П. и др. Лекарственный препарат «Гистохром» для лечения острого инфаркта миокарда и ишемической болезни сердца // Пат. 2137472 от 20 сентября 1999 г.
10. Закирова А.Н., Лебедев А.В., Кухарчук В.В. и др. Антиоксидант гистохром: влияние на перекисное окисление липидов и реологические свойства крови у больных нестабильной стенокардией // Тер. архив. 1996. № 8. С. 12—14.
11. Зверев Я.Ф., Брюханов В.М. Фармакология и клиническое использование экстрауренального действия диуретиков. М.: Медицинская книга; Н. Новгород: Изд-во НГМА, 2000. 256 с.
12. Лампатов В.В., Жариков А.Ю., Федорев С.А. и др. Диуретическое средство // Пат. 2408367 от 10 января 2011 г.
13. Лебедев А.А. Фармакология почек. Очерки к 50-летию исследования проблемы. Самара, 2002. 103 с.
14. Товчица О.В., Штрыголь С.Ю. Влияние лекарственных растений на выделительную функцию почек // Эксперим. и клинич. фармакология. 2009. Т. 72, № 3. С. 50—59.

Поступила в редакцию 31.03.2011 г.

Утверждена к печати 01.06.2011 г.

#### Сведения об авторах

О.С. Талалаева — канд. мед. наук, ассистент кафедры фармакологии АГМУ (г. Барнаул).

А.Ю. Жариков — канд. биол. наук, доцент кафедры фармакологии АГМУ (г. Барнаул).

С.А. Федорев — д-р хим. наук, зав. лабораторией химии природных хиноидных соединений ТИБОХ ДВО РАН (г. Владивосток).

Я.Ф. Зверев — д-р мед. наук, профессор кафедры фармакологии АГМУ (г. Барнаул).

В.М. Брюханов — д-р мед. наук, профессор, зав. кафедрой фармакологии АГМУ (г. Барнаул).

Н.П. Мищенко — канд. хим. наук, вед. науч. сотрудник лаборатории химии природных хиноидных соединений ТИБОХ ДВО РАН (г. Владивосток).

В.В. Лампатов — д-р биол. наук, профессор кафедры фармакологии АГМУ (г. Барнаул).

#### Для корреспонденции

Талалаева Ольга Сергеевна, тел. 8 (3852) 26-08-29, 8-913-234-4186; e-mail: talalaeva\_olga@mail.ru