

gativ ($r = -0,73$; $p < 0,01$) cu creșterea grosimii intima-media a arterei carotide cu 77,6%.

Evoluția TVP idiopatice se impune, de asemenea, prin activarea notabilă a răspunsului inflamator sistemic nespecific. Nivelul plasmatic de prezentare a proteinei C reactive atinge cote medii de $8,07 \pm 0,44$ mg/L și depășește semnificativ indicele de referință ($2,57 \pm 0,28$), iar nivelul citokinei proinflamatoare IL-6 elevează până la valoarea de $21,52 \pm 2,11$ pg/ml, care depășește de 4,7 ori indicele de referință. Astfel, disfuncția endotelială și inflamația reprezintă o interfață patogenetică oportună a trombozei venoase profunde primare, dată fiind implicarea pertinentă a acestora în afecțiunea hemostazei.

Markerii disfuncției endoteliale și inflamației pot fi utilizați ca predictorii ai diagnosticului și pronosticului trombozei venoase profunde idiopatice.

References

1. Naess IA, Christiansen SC, Romundstad P, et al. Incidence and mortality of venous thrombosis: a population-based study. *J. Thromb. Haemost.* 2007;5:692-699.
2. Pernod G, Biron-Andreani C, Morange P, et al. Recommendations on testing for thrombophilia in venous disease: a French consensus guideline. *Journal des Maladies Vasculaires.* 2009;34:156-203.
3. Mackman N, Becker RC. Deep venous thrombosis: a new era in anticoagulant therapy. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 2010;30(3):369-371.
4. Jezovnik M. Idiopathic venous thrombosis is related to systemic inflammatory response and to increased levels of circulating markers of endothelial dysfunction. *International Angiology.* 2010;29(3):226-231.
5. Prandoni P, Bilora F, Marchiori A, et al. Atherosclerosis as a potential risk factor of venous thrombosis. *N. Engl. J. Med.* 2003;348:1435-1441.
6. Mazzoccoli G, Grilli M, Ferrandino F, et al. Arterial endothelial dysfunction and idiopathic deep venous thrombosis. *J. Biol. Regul. Homeost. Agents.* 2011;25(4):565-573.
7. Lekaris J, Abraham P, Balbarini A, et al. Methods for evaluating endothelial function: a position statement from the European Society of Cardiology working group on peripheral circulation. *European J. Cardiovascular Prevention Rehabilitation.* 2011;DOI: 10.1177/1741826711398179.
8. Prandoni P, Bilora F, Marchiori A, et al. Atherosclerosis as a potential risk factor of venous thrombosis. *N. Engl. J. Med.* 2003;348:1435-1441.
9. Spencer FA, Ginsberg JS, Chong A, et al. The relationship between unprovoked venous thromboembolism, age, and acute myocardial infarction. *J. Thromb. Haemost.* 2008;6:1507-1513.
10. Jezovnik M, Poredos P. In patients with idiopathic venous thrombosis interleukin 10 is decreased and related to endothelial dysfunction. Papers of the 12th Meeting of the European Venous Forum, Slovenia, 2011;11.
11. Bisioendial RJ, Kastelein JJP, Levels JHM, et al. Activation of inflammation and coagulation after infusion of CRP in humans. *Circ Res.* 2005;96:714-716.
12. Tichelaar Y, Kluijn-Nelemans H. Infections and inflammatory diseases as risk factors for venous thrombosis: a systematic review. *Thromb. Haemost.* 2012;107:827-837.
13. Rodrigueaz A, Wojcik B, Wroblewski S, et al. Statins, inflammation and deep venous thrombosis: a systematic review. *J. Thromb. Thrombolysis.* 2012;33(4):371-382.

Актопротекторное действие калиевой соли 2-глицино-3-хлор-1,4-нафтохинона в условиях экспериментальной гипокинезии

*Н. В. Руда, Г. И. Степанюк, О. П. Драчук

Department of Pharmacology, National Medical University "N. I. Pirogov" of Vinnitsa, Ukraine

*Corresponding author: farm_vnmu@mail.ru. Manuscript received 03 December, 2012; revised February 11, 2013

N. V. Ruda, G. I. Stepanyuk, O. P. Drachuk

Actoprotective activity of potassium salt of 2-glicino-3-chlor-1,4-naphthoquinone in experimental hypokinetic conditions

The results of research on the actoprotective activity of potassium salt of 2-glicino-3-chlor-1,4-naphthoquinone (compound VI) in 15 daily hypokinetic conditions are presented in the article. The estimation of dynamic and static endurance showed that compound VI has the same ability as standard actoprotector bemetil to promote a physical capacity of animals both on the 7th and on 15th day of immobilization. The study determined that compound VI is comparable with bemetil in dynamic tests (swimming and running tests). The compound under study also significantly surpassed bemetil in static endurance tests (holding rats on a rotating wheel) on the 7th day of the experiment. Thus potassium salt of 2-glicino-3-chlor-1,4-naphthoquinone is an interesting area for future in-depth study regarding its actoprotective action and the safety for creating a new actoprotector on its base.

Key words: actoprotective action, amino acid derivatives of 1,4-naphthoquinone, bemetil.

Реферат

В статье представлены результаты исследования актопротекторной активности калиевой соли 2-глицино-3-хлор-1,4-нафтохинона (соединения VI) в условиях 15-дневной гипокинезии. При оценке динамической и статической выносливости выявлена способность исследуемого соединения, подобно эталонному актопротектору бемитилу, повышать физическую работоспособность животных как на 7-й, так и на 15-й день иммобилизации. Установлено, что по величине динамических показателей (плавательный тест и бег на тротуаре) соединение VI сопоставляется с бемитилом. По показателю статической выносливости (удерживание крыс на вращающемся стержне) исследуемое соединение достоверно преобладает над референс-препаратом на 7-е сутки эксперимента. Таким образом, калиевая соль 2-глицино-3-хлор-1,4-нафтохинона представляет интерес для дальнейших углубленных исследований её актопротекторного действия и безопасности на предмет пригодности для создания на её основе нового актопротектора.

Ключевые слова: актопротекторное действие, калиевая соль 2-глицино-3-хлор-1,4-нафтохинона, бемитил.

Введение

Гипокинезия, ограничение двигательной активности, может быть обусловлена как профессиональной деятельностью человека в ограниченном пространстве (подводники, летчики, космонавты, операторы и т.д.), длительным пребыванием человека в лежачем положении в связи с болезнью, так и распространенной проблемой современности – малоподвижным образом жизни людей [1]. По данным литературы [2], гипокинезия способствует развитию в организме нарушений функционального состояния многих органов и систем (опорно-двигательного аппарата, дыхания, кровообращения, пищеварения, ЦНС), снижению сопротивляемости организма неблагоприятным факторам окружающей среды, что может приводить к преждевременному старению и ухудшению качества жизни.

На наш взгляд, с целью профилактики указанных нарушений при гипокинезии могут быть использованы актопротекторы – средства, которые повышают физическую работоспособность в обычных и осложненных условиях [3, 4]. Согласно литературным данным [4] на сегодняшний день арсенал актопротекторов ограничен практически одним бемитилом. К тому же ему присущ ряд побочных эффектов: головная боль, диспепсические расстройства, гастралгии, гиперемия лица, психоактивирующее действие, уменьшение глубины и длительности ночного сна, которые препятствуют его широкому применению в практической медицине.

Приведенные данные указывают на целесообразность поиска новых химических соединений с актопротекторной активностью, пригодных для создания на их основе более эффективного и безопасного лекарственного средства с указанным действием.

В этом плане представляют интерес аминокислотно-содержащие производные 1,4-нафтохинона, у которых выявлено наличие актопротекторной активности, что проявилось на фоне отдельных соединений увеличением продолжительности плавания животных при разных температурных режимах [5]. В наибольшей мере это проявилось на фоне калиевой соли 2-глицино-3-хлор-1,4-нафтохинона (соединения VI), которое по величине актопротекторного действия не уступало эталонному актопротектору бемитилу, что и послужило основанием для исследования эффективности этого соединения в условиях гипокинезии.

Цель работы: оценить актопротекторные свойства калиевой соли 2-глицино-3-хлор-1,4-нафтохинона в сравнении с бемитилом в условиях экспериментальной гипокинезии и определить перспективность этого соединения для создания нового лекарственного препарата.

Материал и методы

Опыты проведены на 28 лабораторных крысах обоего пола с массой тела 160-190 г. Гипокинезию моделировали путем удерживания животных в течение 15 суток (по 16 часов в сутки) в индивидуальных деревянных пеналах [2].

Животные были распределены на 4 группы по 7 особей в каждой. I – интактные крысы; II – крысы с гипокинезией без коррекции (контрольная группа); III – животные с гипокинезией, которым ежедневно (с 1 по 15-й день исследования) внутривентриально (в/вр) вводили соединение VI (7,4 мг/кг); IV – крысы с гипокинезией, которым аналогично в/вр вводили бемитил (34,0 мг/кг). Исследуемые вещества использовали в дозах, равных их ED_{50} по плавательным тестам [6]. Исследования проводили через 6-8 часов после последнего введения вещества.

Эффективность терапии оценивали по показателям динамической выносливости (длительность бега на тротуаре и плавания животных) и статической выносливости (время удерживания крыс на горизонтальном вращающемся стержне) в динамике развития гипокинезии на 7-й и 15-й день эксперимента – сроки, которые, по литературным источникам, отвечают наивысшей степени выраженности стрессовой реакции организма [1, 7]. Плавательную пробу проводили в воде при температуре 24-26°C с дополнительной нагрузкой (10% от массы тела). Регистрировали длительность плавания животных до «отказа» [8]. Оценку теста бега животных на тротуаре проводили при скорости движения ленты 42 м/мин и угле наклона дорожки 10°. При этом определяли длительность (в минутах) бега до полного утомления, критерием которого была неспособность к дальнейшему бегу и отсутствие реакции на стимуляцию электрическими разрядами на стартовой линии беговой дорожки [7]. Для исследования статической выносливости животных использовали горизонтальный вращающийся стержень (15 оборотов/мин.) [9]. Регистрировали время (в секундах) удерживания крыс на нем. Величину актопротекторного эффекта каждого вещества оценивали по динамике (в процентах) показателей относительно контрольной группы животных.

Цифровые данные обрабатывали методом вариационной статистики [10]. Достоверность различий между показателями оценивали по t-критерию Стьюдента. Разницу между показателями считали статистически достоверной при $p \leq 0,05$. Полученные результаты представлены в таблицах 1-3.

Результаты исследования

Проведенное исследование показало, что 15-дневная гипокинезия приводит к прогрессирующему снижению физической выносливости крыс без коррекции (таб. 1). Это было заметно уже на 7-е сутки иммобилизации: длительность плавания в воде в среднем уменьшалась на 37,6% относительно интактных животных ($p \leq 0,05$). В наибольшей мере снижение физической работоспособности животных зарегистрировано на 15-ые сутки гипокинезии: длительность плавательного теста достоверно уменьшилась в среднем на 54% относительно интактных животных.

В отличие от этого, профилактическое введение крысам исследуемых веществ способствовало увеличению

Таблица 1

Влияние соединения VI и бемитила на длительность плавательного теста животных в условиях гипокинезии ($M \pm m$, $n = 7$)

| Условия опыта | Доза, мг/кг | 7-е сутки | | 15-е сутки | |
|--------------------------------------|-------------|----------------------------|--------------------|----------------------------|--------------------|
| | | Длительность плавания, мин | Динамика, % | Длительность плавания, мин | Динамика, % |
| Интактные животные | - | 3,8 ± 0,19 | - | 3,5 ± 0,16 | - |
| Гипокинезия без коррекции (контроль) | - | 2,37 ± 0,22 [#] | -37,6 ^и | 1,61 ± 0,11 [#] | -54 ^и |
| Гипокинезия + соединение VI | 7,4 | 3,00 ± 0,14 [*] | +26,6 ^к | 2,24 ± 0,18 [*] | +39,1 ^к |
| Гипокинезия + Бемитил | 34,0 | 3,14 ± 0,21 [*] | +32,5 ^к | 2,16 ± 0,15 [*] | +34,2 ^к |

Примечание: 1. * – $p \leq 0,05$ относительно контроля; 2. [#] – $p \leq 0,05$ относительно интактных животных; 3. ^и – динамика относительно интактных животных; 4. ^к – динамика относительно контроля.

физической выносливости животных. На фоне соединения VI, как и бемитила, в условиях ранней гипокинезии (7-е сутки) отмечалось достоверное увеличение длительности плавания животных, соответственно на 26,6 и 32,5% относительно контроля. Аналогичные изменения исследуемого показателя сохранились и на 15-й день эксперимента: длительность плавания животных на фоне соединения VI, как и препарата сравнения, достоверно выросла на 39,1 и 34,2% соответственно. Следовательно, по способности повышать физическую выносливость крыс в условиях гипокинезии, калиевая соль 2-глицино-3-хлор-1,4-нафтохинона практически сопоставлялась по эффективности с референс-препаратом в оба срока эксперимента.

Таким образом, проведенное исследование показало, что курсовое введение соединения VI (7,4 мг/кг в/бр) на фоне 15-дневной гипокинезии, как и эталонного актопротектора бемитила (34,0 мг/кг в/бр), приводит к повышению физической выносливости животных по плавательному тесту, что свидетельствует о наличии у исследуемых веществ актопротекторного действия.

Это заключение нашло подтверждение в следующей серии эксперимента – исследовании бега на третбане (таб. 2).

Нами установлено, что у крыс на фоне 15-дневной гипокинезии без фармакокоррекции имеет место уменьшение времени бега животных на третбане, что особенно было замечено на 15-ые сутки эксперимента, когда физическая работоспособность животных уменьшилась на 41,2% ($p < 0,05$) относительно интактных животных.

В противоположность этому курсовое введение крысам соединения VI, как и эталонного актопротектора, способствовало достоверному росту физической работоспособности животных, находящихся в условиях гипокинезии, относительно контроля. В наибольшей мере это проявилось на 15-й день исследования, когда длительность бега на третбане на фоне указанных веществ выросла на 62,1 и 56,2% соответственно. Оценивая эти данные, можно отметить, что по способности повышать физическую выносливость крыс в отмеченных условиях эксперимента соединение VI практически сопоставлялось с бемитилом.

Таблица 2

Влияние соединения VI и бемитила на длительность бега крыс на третбане в условиях гипокинезии ($M \pm m$, $n = 7$)

| Условия опыта | Доза, мг/кг | 7-е сутки | | 15-е сутки | |
|--------------------------------------|-------------|--------------------------|--------------------|--------------------------|--------------------|
| | | Длительность бега, мин | Динамика, % | Длительность бега, мин | Динамика, % |
| Интактные животные | - | 5,36 ± 0,38 | - | 5,48 ± 0,42 | - |
| Гипокинезия без коррекции (контроль) | - | 4,5 ± 0,34 | -16,0 ^и | 3,22 ± 0,28 [*] | -41,2 ^и |
| Гипокинезия + соединение VI | 7,4 | 6,03 ± 0,54 [#] | +34,0 ^к | 5,22 ± 0,36 [#] | +62,1 ^к |
| Гипокинезия + Бемитил | 34,0 | 6,18 ± 0,46 [#] | +37,4 ^к | 5,03 ± 0,43 [#] | +56,2 ^к |

Примечание: 1. * – $p \leq 0,05$ относительно контроля; 2. [#] – $p \leq 0,05$ относительно интактных животных; 3. ^и – динамика относительно интактных животных; 4. ^к – динамика относительно контроля.

Способность соединения VI, как и бемитила, повышать динамическую выносливость согласуется с результатами исследования их влияния на статическую выносливость животных (таб. 3).

Установлено, что в контрольной группе животных (гипокинезия без коррекции) в оба срока эксперимента имело место статистически значимое уменьшение времени удерживания животных на вращающемся стержне. В противоположность этому, введение животным в заданных условиях опыта соединения VI, как и бемитила, способствовало увеличению указанного показателя как на 7-й, так и на 15-й день эксперимента. Так, под действием исследуемого производного 1,4-нафтохино-

выносливости животных достоверно преобладает над ним на 7-е сутки эксперимента. Способность исследуемого вещества, как и эталонного актопротектора, повышать физическую выносливость животных в осложненных гипокинезией условиях, можно связать с наличием у них свойства нормализовать нарушения энергетического метаболизма и оксидантно-антиоксидантного гомеостаза [11]. Таким образом, калиевая соль 2-глицино-3-хлор-1,4-нафтохинона представляет интерес для дальнейших углубленных исследований её актопротекторного действия и безопасности на предмет пригодности для создания на её основе нового актопротектора.

Таблица 3

Влияние соединения VI и бемитила на статическую выносливость крыс в условиях гипокинезии ($M \pm m, n = 7$)

| Условия опыта | Доза, мг/кг | 7-е сутки | | 15-е сутки | |
|--------------------------------------|-------------|--|---------------------|--|--------------------|
| | | Длительность удерживания на стержне, с | Динамика, % | Длительность удерживания на стержне, с | Динамика, % |
| Интактные животные | - | 118,0 ± 10,8 | - | 125,0 ± 9,67 | - |
| Гипокинезия без коррекции (контроль) | - | 25,5 ± 4,5 [#] | -79,0 ^и | 43,5 ± 8,31 [#] | -65,2 ^и |
| Гипокинезия + соединение VI | 7,4 | 53,5 ± 6,0 ^{*ио} | +109,8 ^к | 71,0 ± 3,02 ^{**} | +63,2 ^к |
| Гипокинезия + Бемитил | 34,0 | 33,5 ± 2,26 ^{**} | +31,4 ^к | 68,57 ± 5,29 ^{**} | +57,6 ^к |

Примечания: 1. * – $p \leq 0,05$ относительно контроля; 2. [#] – $p \leq 0,05$ относительно интактных животных; 3. ^и – динамика относительно интактных животных; 4. ^к – динамика относительно контроля. 5. – $p \leq 0,05$ относительно животных, которым вводили бемитил.

на на 7-й день гипокинезии статическая выносливость крыс повысилась на 109,8% ($p < 0,05$) против 31,4% под действием бемитила относительно контроля. Сопоставляя эти данные, можно отметить, что по способности повышать физическую работоспособность крыс в данный период эксперимента соединение VI в 3 раза преобладает над бемитилом.

На 15-е сутки гипокинезии стимулирующее влияние обоих веществ на статическую выносливость животных проявилось примерно в одинаковой степени (таб. 3).

Обсуждение

Подытоживая результаты проведенных исследований, можно отметить, что курсовое (ежедневное) введение в организм крыс калиевой соли 2-глицино-3-хлор-1,4-нафтохинона (7,4 мг/кг в/бр), как и бемитила (34,0 мг/кг в/бр) способствует восстановлению как динамической, так и статической выносливости животных, находящихся в условиях 15-дневной гипокинезии. На это указывает увеличение длительности плавательного теста, бега на третбане и удерживания крыс на вращающемся стержне. При этом, по величине динамических показателей (плавательный тест и бег на третбане), соединение VI сопоставляется с бемитилом, а по показателю статической

Выводы

1. В условиях экспериментальной гипокинезии калиевая соль 2-глицино-3-хлор-1,4-нафтохинона (соединение VI) сопоставляется или преобладает по актопротекторной эффективности над бемитилом как по показателям динамической, так и статической выносливости.

2. Калиевая соль 2-глицино-3-хлор-1,4-нафтохинона представляет собой интерес для дальнейших углубленных исследований на предмет создания на её основе нового актопротектора.

References

1. Samoylov NN. Farmakologicheskaya korrektsiya fizicheskoy rabotosposobnosti [Pharmacological correction of physical working capacity]. Moskva, 2002;120.
2. Kovalenko EG. Vpliv meksidolu na tkanini parodontu pri gipokinezii (eksperimental'ne doslidzhennya) [Influence of Mexidol parodontal tissue in hypokinesias (experimental research)]: Avtoref. kand. dis. Kiiv, 1994;23.
3. Pitkevich YeS, Lozinskiy MO, Lyzikov AN, i dr. Bemtil (bemitylum) – antigipoksant, aktoprotektor: farmakologicheskie efekty i klinicheskoe primeneniye v medicine [Bemtil (bemitylum) – an antihypoxant, an actoprotector: pharmacological effects and clinical application in medicine]. Kiev, 2001;44.
4. Oleynik SA, Gunina LM, Seyfula RD. Farmakologiya sporta [Pharmacology of sport]. Kiev, 2010;638.

5. Stepanyuk GI, Ruda NV, Marincova NG, ta in. Ocinka spromozhnosti deyakih aminokislotovmisnih pohidnih 1,4-naftohinonu pidvishhuvati fizichnu vitrivalist' organizmu pri riznih temperaturnih rezhimah [Assessment of possibility amino acid derivates of the 1.4 naphthochinone for support of body endurance in different temperature conditions]. *Biomedical and Biosocial Anthropology*. 2009;13:166-169.
6. Ruda NV. Aktoprotekorna aktivnist' v ryadu novih aminokislotovmisnih pohidnih 1,4-naftohinonu [Actoprotective activity of the 1.4-naphthochinone new derivates]. *Visnik Vinnic'kogo nacional'nogo medichnogo universitetu*. 2009;13(2):382-385.
7. Yakovleva LV, Mishchenko OYa, Lar'yanov'ska YuB, ta in. Eksperimental'ne vivchennya novih adaptogennih zasobiv: metod. rek [Experimental research of new adaptogenic remedies: methodological recommendations]. Kiiiv, 2009.
8. Golovenko MYa. Eksperimental'ne vivchennya nootropnoi aktivnosti farmakologichnih spolkov: Metodichni rekomendatsii [Experimental research of the nootropic activity of pharmacological remedies: methodological recommendations]. DFC MOZU. Kiiiv, 2002;18.
9. Gatsura VV. Metody pervichnogo farmakologicheskogo issledovaniya biologicheskii aktivnykh veshchestv [Methods of primary pharmacological research of biologically active agents]. Moskva, 1974;142.
10. Lapach SN, Chubenko AV, Babich PN. Statistika v nauke i biznese: Prakticheskoe rukovodstvo [Statistics in science and business: Practical guidance]. Kiev, 2002;640.
11. Stepanyuk GI, Ruda NV, Drachuk OP, ta in. Porivnyal'niy vpliv kalievoi soli 2-glicino-3-hlor-1,4-naftohinonu ta bemitilu na metabolichni procesi v organizmi shhuriv v umovah shhodennogo trenuvannja bigom u tretbani [Influence of the potassium salt 2-glicino-3-chlor-1,4-naphthochinone and bemitil on metabolism of rats in conditions of every day ran training in treadmill]. *Farmakologiya ta likars'ka toksikologiya*. 2011;2:62-66.

Коррекция милдронатом морфофункционального состояния почек при доксорубициновой нефропатии

*Ж. М. Гаина, Р. Б. Косуба

Department of Pharmacy, Bucovinian State Medical University
2, Theatre Square, Chernivtsi, Ukraine

*Corresponding author: janna1008@mail.ru. Manuscript received December 31, 2012; revised February 15, 2013

*J. M. Gaina, R. B. Kosuba

Correcting morphofunctional condition of kidneys by Mildronate at Doksorubicine nephropathy

The study has been made on white non-linear male rats weighing 150-170 gr. Three series of experiments were made: in the first one, the animals were injected with Doxorubicine (Ukraine, "Kievmedpreparat", 5 mg/kg, intramuscular, once every seven days, four times); in the second one, the animals were injected with mildronate (Latvia, "Grindex", 50 mg/kg, intraperitoneally, 28 days) against the background of Doxorubicine injection; in the third series (the control), water was injected into the animals (in similar volume) instead of medications. The regime of Doxorubicine injection chosen by the researchers has been used by scientists to simulate Doxorubicine cardiopathy. The function of the kidneys was studied 30 minutes after the last injection of the preparations against water loading (5% of the animals' body mass). On the 28-th day of the experiment, the kidneys were taken for morphogenetic investigations. Under the influence of Doxorubicine, the speed of glomerular filtration decreased, creatinine concentration in blood plasma increased, and expressed proteinuria combined with the reduction of sodium and potassium ions excreted with urine. Usage of Mildronate together with Doxorubicine in the injection course prevents nephrotoxic effects of Doxorubicine. The findings of morphohistologic studies of the kidneys corroborated nephroprotective properties of mildronate.

Key words: Mildronate, Doxorubicine nephropathy, rats.

Реферат

Исследование проведено на белых нелинейных крысах-самцах массой 150-170 г. Проведено 3 серии опытов: в первой – животным вводили доксорубин (Украина, «Киевмедпрепарат», 5 мг/кг, в/м, 1 раз в 7 дней, четырежды); во второй – животным вводили милдронат (Латвия, «Grindex», 50 мг/кг, в/брюшинно, 28 дней) на фоне введения доксорубина; в третьей (контрольной) – животным вместо лекарственных средств (в аналогичном объёме) вводили воду для инъекций. Избранный нами режим введения доксорубина исследователи используют для моделирования доксорубициновой кардиомиопатии. Функцию почек исследовали через 30 мин после последнего введения препаратов на фоне водной загрузки (5% от массы тела животных). На 28 сутки эксперимента выделяли почки для проведения морфогистологических исследований. Под влиянием доксорубина уменьшилась скорость клубочковой фильтрации, возросла концентрация креатинина в плазме крови, выраженная протеинурия сочеталась с уменьшением экскреции ионов натрия и калия с мочой. Курсовое применение милдроната совместно с введением доксорубина предупредило нефротоксические эффекты доксорубина. Проведенные морфогистологические исследования почек подтвердили нефропротекторные свойства милдроната.

Ключевые слова: милдронат, доксорубициновая нефропатия, крысы.

Введение

Поиск средств защиты организма от токсического действия противоопухолевых химиотерапевтических препаратов является актуальной научной проблемой. В последние годы к наиболее эффективным и часто применяемым противоопухолевым антибиотикам относятся

препараты антрациклинового ряда, в частности, доксорубин (адриамицин). Механизм его цитотоксического действия связан с ингибированием синтеза нуклеиновых кислот, нарушением синтеза РНК, связью с липидами клеточных мембран и нарушением транспорта ионов и функции клетки [6, 13]. Такой механизм действия док-