

УДК 616.62 – 612.272.2

АНТАГОНИСТЫ КАЛЬЦИЯ И ИХ ВЛИЯНИЕ НА СОКРАТИТЕЛЬНУЮ АКТИВНОСТЬ МОЧЕТОЧНИКА IN VITRO

А.Б. Батько

Кафедра урологии ГОУ ВПО СПбГМА им. И.И. Мечникова Росздрава

Проведено исследование новосинтезированного антагониста кальция диуманкала с целью включения его в комплексную камнеизгоняющую терапию у больных с камнями мочеточников. Исследовано влияние диуманкала на сократительную активность мочеточника в эксперименте. Доказано, что диуманкал может быть использован в комплексной терапии у больных уретеролитиазом и быть рекомендованным по новым показаниям.

Ключевые слова: антагонисты кальция, мочеточник

The investigation of a new calcium antagonist diumancal was carried out with the purpose to include it into the complex treatment for stone passage in patients with ureterolithiasis. The influence of diumancal on contractile activity of the ureter was studied in the experiments. Diumancal may be used in the complex therapy of ureterolithiasis and can be recommended for new indications.

Key words: calcium antagonist, ureter.

Введение

Лекарственная терапия, направленная на улучшение почечного кровотока и стимуляцию диуреза, способствует раннему восстановлению функции почки и создает благоприятные условия для отхождения конкремента у больных с камнями мочеточника. Имеющиеся методики (использование трентала, эуфиллина, б-токоферола) не всегда учитывают функционального состояния верхних мочевых путей (ВМП) у этой группы больных. Исследование функции пораженного мочеточника показывает, что наличие конкремента значительно сказывается на его моторике, о чем можно судить по показателям электроуретерограмм [1, 3]. Движение камня по мочеточнику приводит к изменению спонтанной сократительной активности по типу дискинезии. Увеличение концентрации ионов кальция в гладкомышечной клетке (ГМК) мочеточника приводит к гиперполяризации мембраны и повышению порога возбуждения клетки [3]. Учитывая физиологическую роль ионов кальция в сокращении ГМК, перспективными являются исследования антагонистов кальция (АК) на сократительную активность ВМП с целью расширения арсенала фармакологических средств в лечении больных с камнями мочеточника [2, 4, 5].

Материалы и методы

Исследования проведены на 23 препаратах мочеточников. Всего выполнено 134 измерения. Экспериментальным материалом для исследований служили изолированные отрезки верхней трети мочеточников кролика. Длина препарата составляла в среднем 8-10 мм. Лабораторных животных умерщвляли путем воздушной эмболизации. Мочеточники извлекали из брюшной полости и помещали в аэрированный охлажденный (+4 – +6)°С раствор Кребса. Применяли диодный механотрон «6МХ1С», сократительную активность регистрировали с помощью самопишущего прибора «Н303/8». Силу мышечных сокращений при различных концентрациях исследуемых веществ нормировали по отношению к исходному уровню в процентах. За 100% принимали исходную силу спонтанного сокращения мочеточника в растворе Кребса.

Измеряли силу тонической реакции (мН), а также ее длительность (сек.). Для определения эффективности действия АК на сократительную активность мочеточника исследовали изменение силы сокращения в диапазоне концентраций от 10^{-9} М до 10^{-5} М. В работе исследовали АК различных групп (производных динидропиридина и фенилалкиламина) и диуманкал, обладающий выраженной противоишемической, а также антиоксидантной активностью. Диуманкал (7,7'-этилендиоксибензопиран-2,2'-дион) – новый отечественный АК, разработан на кафедре фармакологии СПбГМА им. И.И. Мечникова Росздрава. Препарат запатентован в России и разрешен к применению в медицинской практике в качестве противоишемического средства (приказ МЗ РФ №202 от 14.07.97). Механизм действия связан с блокадой специфических дигидропиридиновых рецепторов потенциалуправляемых КК клеточной мембраны. Особенностью диуманкала, по сравнению с другими АК, является высокая активность (30 мг/сут) при низкой токсичности (LD_{50} – 2500 мг/кг) и большой терапевтической широте. При этом установлено, что диуманкал снижает биоэлектрическую сократительную способность ГМК за счет снижения проницаемости ионов кальция, о чем свидетельствует снижение амплитуды и длительности ПД миоцитов.

Результаты и обсуждение

Исходя из того, что в клинической практике особый интерес вызывает действие различных фармакологических средств на сократительную активность ГМК мочеточника, первоначально был изучен этот показатель в сравнении с другими фармакологическими средствами, обладающими выраженным влиянием на ГМК мочеточника в эквивалентных концентрациях.

Как видно из таблицы, средняя сила тонической реакции снижалась под влиянием всех исследуемых препаратов (кроме ацетилхолина). По силе действия на тоническую реакцию мочеточника препараты распределились в следующей последовательности: атропин > папаверин > диуманкал > нифедипин > изоптин. Длительность тонической реакции изменялась под воздействием атропина

Таблица 1 – Сравнительное влияние исследуемых веществ на тоническую реакцию

Препарат	Концентрация (М/л)	Ср. сила тонич. реакции (мН)	Ср. длит. тонич. реакции (с)
Р-р Кребса	-	0,9	15,0
Ацетилхолин	$1,19 \times 10^{-6}$	1,13*	10,0*
Диуманкал	$1,0 \times 10^{-6}$	0,21*	20,0*
Нифедипин	$1,38 \times 10^{-6}$	0,23*	17,1
Изоптин	$5,1 \times 10^{-5}$	0,26	16,2
Атропин	$1,25 \times 10^{-6}$	0,17*	5,9*
Папаверин	$2,7 \times 10^{-6}$	0,19*	25,0*

* - $p < 0,05$

через 5 сек ($p < 0,05$) и не восстанавливалась больше 1 часа. АК в исследуемой концентрации также увеличивали длительность тонической реакции: нифедипин на 13% ($p < 0,05$), диуманкал на 33% ($p < 0,05$) и изоптин на 11%. Действие папаверина характеризовалось длительным периодом, а изменения тонической реакции регистрировались через 25 сек после воздействия.

Сравнительные исследования влияния АК на активность ГМК показали, что только диуманкал в низких концентрациях (10^{-6} М) достоверно влияет на моторику ВМП и является наиболее эффективным фармакологическим соединением в ряду исследованных веществ. Установлено, что диуманкал в концентрации 10^{-9} моль/л не оказывает выраженного влияния на спонтанную активность. Увеличение концентрации до 10^{-8} моль/л приводило к снижению амплитуды фазных сокращений в среднем более чем в 2 раза, а при увеличении концентрации препарата до 10^{-7} моль/л амплитуда сокращений еще более снижалась, составляя в среднем 30% от исходной величины.

Для определения эффективности действия АК на сократительную активность мочеточника использовали вышеуказанные АК. Исследовали изменение силы сокращения в диапазоне концентраций от 10^{-9} М/л до 10^{-5} М/л.

Статистически достоверные изменения показателей сократительной активности ГМК мочеточника произошли при действии диуманкала в концентрации 10^{-7} моль/л. Раствор диуманкала в концентрации 10^{-9} М/л в течение 20 минут приводил силу автоматического сокращения к новому стационарному уровню моторики, более чем на 12% ниже исходного. При действии диуманкала в концентрации 10^{-8} М/л в течение 20 минут сила сокращения практически не изменялась. Последующие концентрации диуманкала в большей степени уменьшали амплитуду фазного сокращения. Отмывание препарата раствором Кребса не восстанавливало тоническую реакцию. Вместе с тем, изуче-

Таблица 2 – Влияние исследованных веществ на сократительную активность мочеточника

Вещества	Концентрация веществ (М)								
	10^{-9}	10^{-8}	p	10^{-7}	p	10^{-6}	p	10^{-5}	p
Диуманкал	87,8 n=6	83,5 n=7	0,23	62,6 n=7	0,005	23,5 n=8	0,005	5,6 n=7	0,01
Нифедипин	87,2 n=6	84,2 n=7	0,47	68,3 n=6	0,005	26,1 n=7	0,005	7,6 n=7	0,005
Изоптин	87,2 n=5	84,6 n=6	0,35	67,4 n=6	0,075	28,8 n=7	0,005	7,8 n=6	0,005
Атропин	85,2 n=5	80,1 n=7	0,08	60,1 n=7	0,005	18,4 n=7	0,005	3,1 n=6	0,005
Папаверин	87,5 n=6	85,1 n=7	0,19	64,5 n=6	0,002	21,4 n=8	0,005	5,2 n=7	0,002

ние характера влияния диуманкала на фазную сократительную активность мочеточника показало, что он в концентрации 10^{-9} , 10^{-8} , 10^{-7} , 10^{-6} М/л действовал обратимо, т.е. его спонтанная сократительная активность восстанавливалась при отмывании раствором Кребса. Удаление изучаемых веществ из омывающего раствора приводило к медленному восстановлению тонуса и появлению на 5-6 минутах отмывания спонтанных фазных сокращений такой же амплитуды, что и до воздействия. С течением времени ритм спонтанных сокращений возрастал, но не достигал исходного на протяжении 1 часа после воздействия препаратов.

Аналогичным образом исследовали действие других АК, а также препаратов сравнения на сократительную активность мочеточника. Характер действия нифедипина аналогичен с диуманкалом. В сравнительно низком диапазоне исследованных концентраций сила сокращения уменьшалась незначительно (в пределах 12-15%), что было статистически недостоверно ($p=0,471$). При более высоких концентрациях раствора, начиная с 10^{-7} М/л, наблюдали достаточно выраженное подавление силы сокращения, по сравнению с предыдущими уровнями, и это было статистически достоверно. Максимальный эффект, как и при применении диуманкала, имел место при использовании нифедипина в концентрации 10^{-5} М/л. Изоптин первоначально снижал силу сокращений незначительно и эти изменения были статистически недостоверны. В более высоких концентрациях все АК действовали предсказуемо, однако двигательная активность мочеточника оставалась более высокой, чем при использовании диуманкала и нифедипина.

Заключение

Проведенное нами сравнительное изучение характера влияния АК первого поколения и новосинтезированного препарата диуманкала на сократительную активность мочеточника показало, что только последний в терапевтических концентрациях действовал обратимо, т.е. его спонтанная сократительная активность восстанавливалась при отмывании раствором Кребса. Проведенные экспериментальные исследования показали, во-первых, то, что доза, необходимая для торможения сократительной активности мочеточника, прямо пропорциональна степени этой активности, т.е., чем выше сократительная активность мочеточника, тем больше должна быть создаваемая концентрация. Во-вторых, эти результаты позволяют рекомендовать АК для уменьшения сократительной активности мочеточника, т.е. включать его в комплексную терапию больных уретеролитиазом.

Литература

1. Бакунц С.А. Вопросы физиологии мочеточников. – Л.: Медицина, 1970. – 147 с.
2. Крутецкая З.И., Лебедев О.Е., Курилова Л.С. Механизмы внутриклеточной сигнализации. – СПб.: Изд-во СПбГУ, 2003. – 208 с.
3. Ходырев Л.А., Мудрая И.С. Уродинамика верхних мочевыводящих путей у больных мочекаменной болезнью и хроническим пиелонефритом // Урология. – 2007. – № 2. – С. 16-21
4. Berridge M.J., Bootman M.D., Lipp P. Calcium – a life and death signal // Nature. – 1998. – Vol. 395. – P. 645-648.
5. Ghoniem G.M., Dilworth J.P., Roberts J.A. Effect of nifedipine on kidney and ureteral function after experimental acute unilateral ureteral obstruction // Urology. – 1993. – Vol. 41, № 5. – P. 484-488.

Поступила 09.04.09