

На правах рукописи

Кодакова Марина Николаевна

**ДЕЙСТВИЕ ПРЕПАРАТОВ РАСТЕНИЙ СЕМЕЙСТВА ИВОВЫХ
НА ЭКСКРЕТОРНУЮ ФУНКЦИЮ ПОЧЕК В НОРМЕ И ПРИ
ТОКСИЧЕСКОЙ НЕФРОПАТИИ**

14.03.06 – фармакология, клиническая фармакология

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

Уфа 2010

Работа выполнена на кафедре фармакологии ГОУ ВПО «Самарский государственный медицинский университет Федерального агентства по здравоохранению и социальному развитию»

Научный руководитель: доктор медицинских наук, профессор
Дубищев Алексей Владимирович

Официальные оппоненты: доктор медицинских наук, профессор
Алехин Евгений Константинович

доктор медицинских наук, профессор
Кузьмин Олег Борисович

Ведущая организация: ГОУ ВПО «Челябинская государственная медицинская академия Росздрава».

Защита состоится « 8 » октября 2010 года в 10.00. часов на заседании диссертационного Совета Д 208.006.03 при Государственном образовательном учреждении высшего профессионального образования «Башкирский государственный медицинский университет Федерального агентства по здравоохранению и социальному развитию».

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке Государственного образовательного учреждения высшего профессионального образования «Башкирский государственный медицинский университет Федерального агентства по здравоохранению и социальному развитию» по адресу: 450000, г. Уфа, ул. Ленина 3

Автореферат разослан « 8 » сентября 2010 г.

Ученый секретарь
диссертационного Совета,
доктор медицинских наук

Г.Х. Мирсаева

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность проблемы

В медицинской практике в настоящее время применяется широкий ассортимент лекарственных средств растительного происхождения. Это связано с тем, что фитопрепараты, в отличие от химиопрепаратов, обладают широтой и мягкостью терапевтического действия, а также относительной безопасностью при их применении, редкостью побочных эффектов, возможностью назначения при противопоказаниях к синтетическим препаратам (Д.А. Шейман, 2007; В.А. Куркин, 2009).

Растения семейства Ивовых являются перспективными источниками лекарственных препаратов с диуретической активностью. Они доступны и широко представлены в природной среде. В различных частях растений содержится большое количество биологически активных соединений (БАС). Эти БАС обладают разнообразными фармакологическими эффектами, в том числе влияют на мочевыделительную функцию почек (И.А. Губанов и др., 1976; С.Я. Соколов и др., 1977; Я. Мацку, И. Крейча, 1981; В.А. Егоров и др., 1999). Средства с подобной активностью, в том числе растительные, применяют при заболеваниях сердечно-сосудистой, мочевыделительной и других систем организма (А.Г. Гилман, 2006).

Немаловажным фактором является и то, что в настоящее время имеются лишь единичные научные публикации по изучению диуретической и антидиуретической активности препаратов семейства Ивовых, в частности осины (В.А. Волковой и др., 2002). Кроме того, до сегодняшнего дня из растений семейства Ивовых не были выделены индивидуальные действующие вещества, обладающие диуретической активностью. Не исследованы изменения клубочкового и канальцевого аппарата почек, экскреторной функции под действием отдельных препаратов и их эффективных компонентов. Не установлена возможность фармакологической коррекции острой почечной недостаточности препаратами, полученными из растений семейства Ивовых и выделенных из них биологически активных соединений.

Это подтверждает актуальность данного исследования не только для фармакологии, фармакогнозии, но и практической нефрологии.

Выявленные препараты из растений семейства Ивовых и их индивидуальные действующие вещества, обладающие диуретической и салуретической активностью, могли бы быть перспективными для дальнейшей разработки в качестве диуретиков, используемых в клинической медицине. Потребность в фитодиуретиках, которые, как правило, не нарушают электролитный, водный, кислотно-основной баланс, остается высокой.

Цель исследования. Провести анализ диуретической активности и механизма действия препаратов растений семейства Ивовых на почечную экскрецию воды, электролитов, креатинина при физиологических условиях и токсической нефропатии.

Задачи исследования.

1. Изучить влияние препаратов растений семейства Ивовых на почечную экскрецию воды, электролитов, креатинина.

2. Проанализировать действие индивидуальных действующих веществ тремулоидина и салицина, выделенных из растений семейства Ивовых, на почечную экскрецию воды, электролитов, креатинина.

3. Изучить возможность использования диуретического эффекта препаратов растений семейства Ивовых и выделенных из них тремулоидина и салицина для профилактики и лечения токсической нефропатии, нормализации экскреторной функции почек.

4. Исследовать механизм действия тремулоидина, салицина и гентамицина на экскреторную функцию почек, клубочковую фильтрацию, канальцевый транспорт воды, натрия и креатинина.

5. В модельных опытах на отрезках тонкой кишки и изолированных эритроцитах провести анализ влияния тремулоидина и гентамицина на проницаемость биологических мембран и межклеточный транспорт натрия.

Научная новизна. Впервые в экспериментальных условиях выявлена диуретическая активность ряда препаратов и лекарственных форм, полученных из осины и тополя. Впервые диуретический и электролитовыделительный эффект препаратов идентифицирован с действующим индивидуальным химическим веществом – тремулоидином, выделенным из осины. Впервые детально изучен механизм действия препаратов и индивидуальных химических веществ, полученных из растений семейства Ивовых (тремулоидин и салицин), на экскреторную функцию почек на уровне нефрона (клубочковая фильтрация и канальцевая реабсорбция). В модельных опытах на биологических мембранах впервые проведен анализ канальцевого компонента диуретического эффекта тремулоидина. Впервые доказано нефропротекторное действие препаратов растений семейства Ивовых при экспериментальной острой токсической почечной недостаточности, вызванной гентамицином.

Научная и практическая значимость. Получены новые данные о диуретической активности ряда препаратов, выделенных из растений семейства Ивовых. Из коры осины выделено и идентифицировано индивидуальное химическое вещество тремулоидин, обладающее диуретическим и электролитовыделительным эффектом, сопоставимым с таковым сложных препаратов из осины и тополя. Обнаружено антидиуретическое действие препаратов ивы, связанное с эффектом салицина. Изучен механизм действия препаратов и индивидуальных химических веществ тремулоидина и салицина на экскреторную функцию почек на уровне нефрона (клубочковая фильтрация и канальцевая реабсорбция). Важное значение имеет анализ диуретического и салуретического эффектов тремулоидина в модельных опытах на биологических мембранах с детальным изучением канальцевого компонента. Доказана способность препаратов растений семейства Ивовых оказывать нефропротекторное действие при экспериментальной острой токсической

почечной недостаточности. Это расширяет современные представления о механизмах воздействия растительных диуретиков на почки и намечает перспективы фармакологической коррекции почечной деятельности при патологических состояниях.

Внедрение. Полученные в ходе исследования данные используются в научных исследованиях и включены в материалы лекций и практических занятий кафедр фармакологии, профессиональной патологии и клинической фармакологии ГОУ ВПО «Самарский государственный медицинский университет Федерального агентства по здравоохранению и социальному развитию» и кафедры теоретических основ физического воспитания факультета физической культуры и спорта ГОУ ВПО «Поволжская государственная социально-гуманитарная академия».

Положения, выносимые на защиту.

1. Препараты, полученные из растений семейства Ивовых, влияют на почечную экскрецию воды, электролитов, креатинина следующим образом: препараты осины и тополя – увеличивают, а препараты ивы – снижают данные параметры.

2. Тремулоидин, выделенный из коры осины, в оптимальных дозах 25-50 мг/кг стимулирует почечную экскрецию воды, натрия, калия, креатинина, с увеличением дозы препарата до 100 мг/кг выделительная реакция почек ослабляется; салицин, выделенный из коры ивы, в дозах 5 мг/кг, 10 мг/кг, 50 мг/кг угнетает экскреторную функцию почек различной степени выраженности.

3. Ежедневное параллельное введение тремулоидина и гентамицина в течение семи дней предотвращает развитие острой гентамициновой нефропатии, восстанавливает экскреторную функцию почек и предупреждает развитие острой почечной недостаточности. В аналогичных условиях салицин снижает почечную экскрецию воды, электролитов и увеличивает тяжесть поражения почек гентамицином. Настой почек осины, отвар коры осины, экстракт сухой ивы остролистной действуют разнонаправленно.

4. В механизме действия тремулоидина на почечную экскрецию воды, натрия, креатинина имеет значение как увеличение клубочковой фильтрации, так и угнетение канальцевой реабсорбции. Салицин и гентамицин вызывают противоположный эффект на клубочково-канальцевый аппарат почек.

5. В модельных опытах на отрезках тонкой кишки и изолированных эритроцитах крыс тремулоидин на фоне гентамицина оказывает угнетающее влияние на транспорт натрия от мукозной поверхности к серозной, а также трансмембранный перенос АНС внутрь эритроцитов.

Апробация и публикация результатов работы. Апробация диссертации проведена на заседании межкафедрального коллоквиума фармацевтического факультета ГОУ ВПО «Самарский государственный медицинский университет Федерального агентства по здравоохранению и социальному развитию» 26 апреля 2010 года.

Материалы диссертационного исследования доложены и обсуждены на XI, XIII Российских национальных конгрессах «Человек и лекарство»

(Москва, 2004, 2006); на научной конференции, посвященной 50-летию Алтайского государственного медицинского университета «Лекарственные растения в фармакологии и фармации» (Барнаул, 2004); на I Съезде физиологов СНГ (Сочи, 2005); на 60-й, 64-й Региональной конференции по фармации и фармакологии «Разработка, исследование и маркетинг новой фармацевтической продукции» (Пятигорск, 2005, 2009); на 2-ой Российско-Китайской научной конференции по фармакологии «Фундаментальная фармакология и фармация – клинической практике» (Пермь, 2006); на межвузовских конференциях молодых ученых «Аспирантские чтения – 2006» (Самара, 2006); на IV Международной конференции «Медико-социальная экология личности: состояние и перспективы» (Минск, 2006); на научно-практической конференции с изданием статьи в журнале «Медицинский вестник Башкортостана» (Уфа, 2006); на XIII Всероссийском конгрессе «Экология и здоровье человека» (Самара, 2008); на Российском симпозиуме с международным участием «Патофизиология и клиника экстремальных и терминальных состояний» с изданием статьи в журнале «Медицинский вестник Башкортостана» (Уфа, 2009); на Конференции с международным участием «Фармация и общественное здоровье» (Екатеринбург, 2009).

По материалам диссертации опубликовано 16 работ, в том числе 3 в рецензируемых журналах, рекомендуемых ВАК РФ.

Объем и структура работы. Диссертационная работа изложена на 147 страницах машинописного текста, иллюстрирована 13 рисунками и 18 таблицами. Рукопись состоит из введения, обзора литературы, описания материалов и методов исследования, результатов исследования, выводов, практических рекомендаций и списка литературы, включающего 189 источников, из которых 40 на иностранных языках.

СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Материалы и методы исследования

Исследования проведены на базе кафедры фармакологии ГОУ ВПО «Самарский государственный медицинский университет Федерального агентства по здравоохранению и социальному развитию», содержание уранина и 1-анилино-8 нафталинсульфоната (АНС) в средах определялось в Институте экспериментальной медицины и биотехнологии СамГМУ, мочевины и общего белка мочи – в клиниках университета.

Опыты поставлены на 569 белых беспородных крысах обоего пола массой 160-260 г., а также на 60 отрезках тонкой кишки и 30 порциях крови крыс. Животные содержались в условиях вивария на обычном рационе при свободном доступе к воде (Н.Н. Каркищенко, 2004).

За экспериментальный период всего было поставлено: хронических опытов – 529, острых опытов – 40, модельных опытов – 90.

Для выполнения поставленных задач работа шла по следующим направлениям:

1. Изучение влияния препаратов растений семейства Ивовых на экскреторную функцию почек при физиологических условиях. В

хронических экспериментах опытным крысам внутрижелудочно вводили препараты из различного растительного сырья осины, тополя, ивы в определенных лекарственных формах и дозах:

1. Настойка коры осины в дозах 25, 50, 100, 200 мг/кг;
2. Настой коры осины в дозах 25, 50, 100, 200 мг/кг;
3. Настой коры и листьев осины в дозе 100 мг/кг;
4. Настой листьев осины в дозе 100 мг/кг;
5. Настой почек осины в дозе 100 мг/кг;
6. Отвар коры осины в дозе 100 мг/кг;
7. Отвар листьев осины в дозе 100 мг/кг;
8. Настойка почек тополя в дозах 25, 50, 100 мг/кг;
9. Экстракт коры ивы остролистной жидкий в дозе 50 мг/кг;
10. Экстракты коры ивы остролистной сухой в дозах 10, 20, 50, 100 мг/кг.

Индивидуальные действующие вещества тремулоидин в дозах 25, 50, 100 мг/кг и салицин в дозах 5, 10, 50 мг/кг, инъекровались подкожно. Водная нагрузка опытным и контрольным животным соответствовала 3% от массы тела. После введения препаратов и воды крысы помещались в обменные клетки на 4 часа для сбора мочи. В моче определялась концентрация натрия и калия методом пламенной фотометрии на ПАЖ-1, креатинина – по Фолину колориметрически на колориметре ФЭК-56М при длине волны возбуждения 492 нм.

Все исследуемые растительные препараты были получены в соответствии с требованиями XI государственной фармакопеи на кафедре фармакогнозии с ботаникой и основами фитотерапии ГОУ ВПО «Самарский государственный медицинский университет Федерального агентства по здравоохранению и социальному развитию». Благодаря огромным усилиям заведующего кафедрой профессора Владимира Александровича Куркина впервые из коры осины был выделен тремулоидин, который подвергся дальнейшему изучению.

2. Исследование действия препаратов растений семейства Ивовых на экскреторную функцию почек при токсической нефропатии, вызванной ежедневным внутрибрюшинным введением гентамицина в дозе 50 мг/кг, проводилось в течение семи дней. Опытным животным одновременно с антибиотиком вводились ежедневно внутрижелудочно препараты осины и ивы, подкожно тремулоидин и салицин в дозе 50 мг/кг. Животные получали водную нагрузку в эквивалентном количестве и помещались в обменные клетки на сутки для сбора мочи. Ежедневно определялась экскреция воды, натрия, калия. Для оценки тяжести почечной недостаточности за 3, 5 и 7 сутки экспериментального периода в моче регистрировалось содержание креатинина колориметрическим методом (U_{Cr} , мг%), мочевины уреазно-глутаматдегидрогеназным методом с фотометрией при длине волны возбуждения 340 нм (U_M , мг%), общего белка методом окрашивания его при взаимодействии с бромфеноловым синим с последующей фотометрией при длине волны возбуждения 620 нм (U_{Ob} , мг%).

3. В острых опытах на крысах исследовали локализацию и механизм

действия тремулоидина и салицина, полученных из осины и ивы, а также гентамицина на клубочковую фильтрацию и канальцевый транспорт натрия. С этой целью определялась концентрация натрия (P_{Na}) и креатинина (P_{Cr}) крови, рассчитывался клиренс креатинина, концентрационный индекс креатинина и экскретируемая фракция натрия по формулам:

$C_{Cr} = U_{Cr}/P_{Cr} \cdot V$ – клиренс креатинина, мкл/мин/100 г;

U_{Cr}/P_{Cr} – концентрационный индекс креатинина, усл. ед;

$U_{Na} \cdot V \cdot 100 / (P_{Na} \cdot C_{Cr} \cdot 0,94)$ – экскретируемая фракция натрия, %.

4. В модельных опытах проанализировали влияние тремулоидина и гентамицина на транспорт натрия и уранина на отрезках тонкой кишки крыс, флуоресцентного зонда 1-анилино-8 нафталинсульфоната (АНС) на изолированных эритроцитах крыс. Определение содержания флуоресцентного зонда АНС и уранина проводилось на флуориметре «БИАН – 130», длина волны возбуждения 365 нМ, флуоресценции – 485 и 510 нМ соответственно.

Статистическая обработка полученных результатов экспериментов проводилась с использованием стандартных методов вариационной статистики: числовых характеристик (медианы, минимального и максимального значений), многомерного статистического анализа (сравнение по группам при помощи критериев Манна-Уитни с поправкой Бонферроне и Уилкоксона). Расчеты производились с помощью пакета Statistica 5.0 (С.А. Гланц, 1999).

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

В результате проведенного скрининга было установлено влияние препаратов растений семейства Ивовых на почечную экскрецию воды, натрия, калия и креатинина.

В таблице 1 приведены результаты исследования препаратов, полученных из осины. Среди изученных нами препаратов осины наиболее ярко проявили себя следующие препараты: настойка и настой коры осины в дозах 100 мг/кг, настоек почек осины и отвар коры осины в дозах 100 мг/кг.

Из таблицы 2 видно, что препараты, полученные из тополя, также оказывают положительное влияние на экскреторную функцию почек. Выявлена оптимальная рабочая доза настойки почек тополя – 100 мг/кг, доза 50 мг/кг действует несколько слабее, а доза 25 мг/кг не вызывает достоверно значимых изменений показателей почечной экскреции.

Среди препаратов ивы остролистной (табл. 3), только экстракт коры ивы остролистной сухой в дозе 10 мг/кг за время эксперимента вызвал незначительное увеличение калиуреза в 1,2 раза, остальные препараты и дозы оказались неэффективными.

Необходимо отметить, что после введения препаратов ивы остролистной у опытных животных повышалось потоотделение, что проявлялось влажностью шерсти. Потогонный эффект препаратов ивы мог существенно

Таблица 1 – Влияние препаратов осины при внутрижелудочном введении на экскреторную функцию почек
(Ме[*min-max*], 4 часа/100,0)

№	Препараты	Диурез, мл		Экскреция натрия, мкМ		Экскреция калия, мкМ		Экскреция креатинина, мг		
		n	контроль	опыт	контроль	опыт	контроль	Опыт	контроль	опыт
1.	Настойка коры осины 25 мг/кг	9	0,50 [0,40-1,20]	0,50 [0,40-0,70]	64,65 [46,40-139,40]	60,00 [43,20-89,00]	23,20 [17,60-66,10]	25,70 [14,20-32,60]	0,20 [0,16-0,37]	0,17 [0,16-0,25]
2.	Настойка коры осины 50 мг/кг	9	0,50 [0,40-0,70]	0,70 [0,70-1,40]	98,20 [75,00-159,00]	150,30 [111,70-184,80]*	48,80 [25,50-64,10]	67,30 [33,60-78,50]	0,23 [0,20-0,30]	0,34 [0,24-0,34] *
3.	Настойка коры осины 100 мг/кг	10	0,70 [0,70-1,00]	1,20 [1,00-1,30] *	131,65 [106,6-143,00]	225,10 [167,70-231,90] *	57,10 [47,40-71,40]	79,25 [61,70-91,70]	0,32 [0,25-0,39]	0,46 [0,40-0,54] *
4.	Настойка коры осины 200 мг/кг	9	1,00 [0,80-1,10]	1,10 [0,70-1,20]	132,80 [89,00-157,90]	141,00 [85,60-192,00]	55,00 [50,90-74,20]	70,80 [50,70-75,60]	0,36 [0,34-0,50]	0,40 [0,36-0,64]
5.	Настой коры осины 25 мг/кг	10	0,85 [0,20-1,00]	0,90 [0,70-1,20]	148,15 [43,60-199,00]	161,25 [95,90-217,20]	50,70 [15,40-76,10]	43,60 [31,70-78,10]	0,38 [0,16-0,52]	0,47 [0,28-0,54]
6.	Настой коры осины 50 мг/кг	10	1,25 [0,80-2,10]	2,15 [1,60-2,70] *	105,55 [88,60-138,10]	215,15 [173,10-263,40] *	29,90 [14,40-50,10]	39,40 [18,10-66,40]	0,19 [0,10-0,81]	0,52 [0,22-0,71] *
7.	Настой коры осины 100 мг/кг	10	0,85 [0,30-2,00]	1,85 [0,20-2,60] *	92,70 [70,80-135,00]	217,05 [200,20-275,20] *	33,30 [14,20-41,20]	66,75 [18,10-135,90] *	0,18 [0,10-0,53]	0,60 [0,30-0,80] *

Продолжение таблицы 1

№	Препараты	Диурез, мл		Экскреция натрия, мкМ		Экскреция калия, мкМ		Экскреция креатинина, мг		
		n	контроль	опыт	контроль	опыт	контроль	Опыт	контроль	опыт
8.	Настой коры осины 200 мг/кг	9	0,60 [0,30-0,80]	0,70 [0,40-1,00]	90,95 [71,90-136,80]	117,20 [102,70-146,10] *	0,19 [0,12-0,29]	0,25 [0,18-0,37] *	0,19 [0,12-0,29]	0,25 [0,18-0,37] *
9.	Настой коры и листьев осины 100 мг/кг	10	1,00 [0,65-1,20]	1,25 [1,00-1,50] *	129,90 [97,70-155,50]	186,80 [155,00-211,20] *	52,55 [36,20-69,70]	80,50 [60,50-92,30] *	0,48 [0,38-0,59]	0,90 [0,61-1,02] *
10.	Настой почек осины 100 мг/кг	10	1,00 [0,80-1,30]	1,70 [1,30-2,10] *	127,25 [97,10-150,20]	204,25 [138,20-228,90] *	94,35 [80,00-110,70]	82,70 [56,80-123,90] *	0,37 [0,28-0,47]	0,50 [0,41-0,59] *
11.	Настой листьев осины 100 мг/кг	10	1,05 [0,50-0,80]	0,90 [0,80-1,30]	220,20 [131,70-240,00]	219,50 [193,30-268,80]	77,90 [68,30-92,70]	82,70 [56,80-123,90]	0,63 [0,40-0,65]	0,62 [0,53-0,70]
12.	Отвар коры осины 100 мг/кг	9	0,50 [0,30-0,70]	1,00 [0,80-1,40] *	92,50 [76,80-113,30]	170,70 [150,00-257,20] *	23,70 [18,30-29,50]	54,80 [47,90-76,60] *	0,23 [0,17-0,28]	0,45 [0,35-0,56] *
13.	Отвар листьев осины 100 мг/кг	9	0,77 [0,62-1,02]	1,00 [0,55-1,00]	135,07 [111,07-147,33]	116,00 [101,45-168,00]	31,20 [27,40-46,10]	41,90 [28,20-50,00]	0,29 [0,24-0,38]	0,33 [0,20-0,46]

Примечание: здесь и табл 2-4: n – количество животных, одинаковое в контроле и опыте;
* - достоверность опытных показателей по критерию Манна-Уитни.

Таблица 2 – Влияние препаратов тополя при внутрижелудочном введении на экскреторную функцию почек
(Ме[*min-max*], 4 часа/100,0)

№	Препараты	Диурез, мл		Экскреция натрия, мкМ		Экскреция калия, мкМ		Экскреция креатинина, мг	
		контроль	опыт	контроль	опыт	контроль	Опыт	контроль	опыт
1.	Настойка почек тополя 25 мг/кг	2,45 [1,90-3,70]	2,40 [1,20-3,60]	211,50 [166,00-293,30]	231,70 [91,10-292,20]	104,85 [70,00-132,90]	90,55 [65,50-163,20]	0,87 [0,72-1,07]	0,81 [0,64-1,02]
2.	Настойка почек тополя 50 мг/кг	1,55 [1,00-1,90]	1,90 [1,40-2,80] *	199,60 [108,20-341,50]	260,95 [191,80-326,70] *	56,15 [41,80-65,50]	74,70 [55,80-101,10] *	0,47 [0,34-0,57]	0,65 [0,48-0,76] *
3.	Настойка почек тополя 100 мг/кг		2,20 [1,90-2,50] *		271,55 [203,90-320,90] *		97,20 [81,40-123,50] *		0,70 [0,56-0,92] *

Таблица 3 – Влияние препаратов ивы при внутрижелудочном введении на экскреторную функцию почек

(Ме[min-max], 4 часа/100,0)

№	Препараты	Диурез, мл		Экскреция натрия, мкМ		Экскреция калия, мкМ		Экскреция креатинина, мг		
		n	контроль	опыт	контроль	опыт	контроль	Опыт	контроль	опыт
1.	Экстракт коры ивы остролистной жидкий 50 мг/кг	9	1,80 [1,30-2,10]	1,90 [1,10-2,60]	222,40 [203,50-286,40]	184,80 [182,50-381,00]	103,50 [62,60-143,10]	99,00 [73,90-137,60]	0,91 [0,77-1,14]	0,94 [0,66-1,34]
2.	Экстракт коры ивы остролистной сухой 10 мг/кг	10	2,45 [1,90-3,70]	2,40 [2,00-2,80]	272,90 [142,00-357,70]	221,60 [155,80-271,70]	104,85 [70,00-132,90]	123,35 [78,90-142,00] *	0,87 [0,72-1,07]	0,82 [0,71-1,14]
3.	Экстракт коры ивы остролистной сухой 20 мг/кг	10	1,80 [1,30-2,10]	2,30 [1,60-2,90]	222,40 [203,50-286,40]	190,65 [143,90-245,80]	103,50 [62,60-143,10]	94,60 [81,00-119,00]	0,91 [0,77-1,14]	0,99 [0,69-1,47]
4.	Экстракт коры ивы остролистной сухой 50 мг/кг	9	2,45 [1,90-3,70]	2,50 [1,00-3,70]	211,50 [166,00-293,30]	272,90 [142,00-357,70]	104,85 [70,00-132,90]	94,70 [78,00-164,70]	0,87 [0,72-1,07]	0,93 [0,77-1,10]
5.	Экстракт коры ивы остролистной сухой 100 мг/кг	9		2,00 [1,40-3,00]		237,60 [151,00-344,70]		71,00 [61,50-116,10]		

повлиять на водный баланс животных и изменить почечную экскреторную реакцию.

Дальнейшему изучению подверглись следующие соединения: тремулоидин, определяющий диуретический и салуретический эффекты и салицин в тех же условиях, не влияющий на выведение воды, натрия, креатинина.

Установили дозозависимый эффект тремулоидина (рис. 1). Почечная экскреция воды в минимальной дозе 25 мг/кг увеличилась в 1,5 раза, в дозе 50 мг/кг в 1,6 раза, а доза 100 мг/кг достоверных изменений диуреза не вызвала. Экскреция натрия почками выглядела следующим образом: в минимальной дозе тремулоидин увеличивал выведение натрия в 1,3 раза, в средней – в 1,7 раза, в максимальной в 1,2 раза. Почечную экскрецию калия тремулоидин в дозах 25 и 50 мг/кг стимулировал в равной степени, в 1,6 раза, а в дозе 100 мг/кг – в 1,3 раза. Изменение экскреции креатинина почками было схоже с динамикой натриуреза.

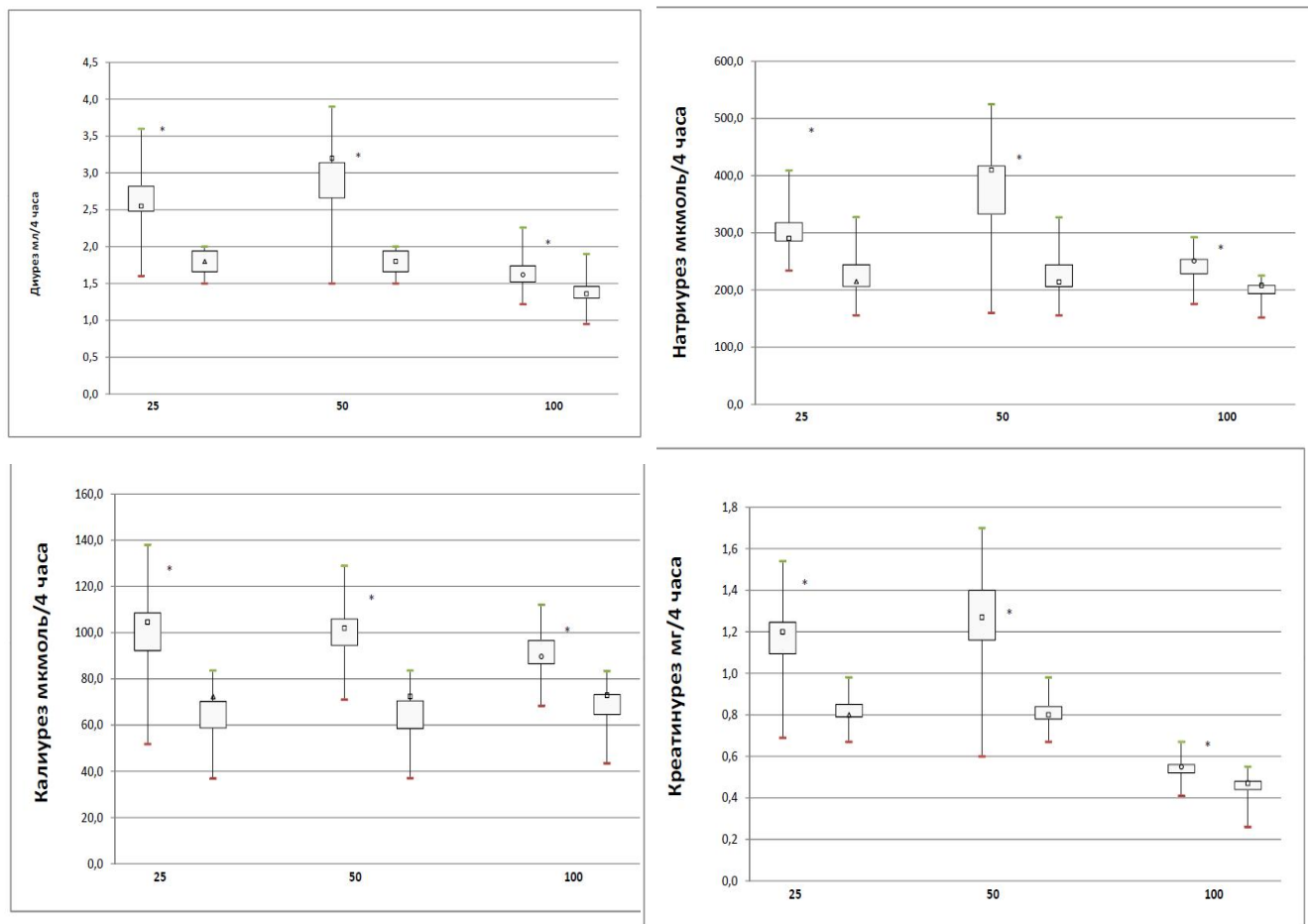


Рисунок 1. Влияние тремулоидина в различных дозах при подкожном введении на почечную экскрецию воды, натрия, калия и креатинина (Me[*min-max*], n=10)

Примечание: здесь и далее в рисунках: * – достоверность опытных показателей по критерию Манна-Уитни.

В свою очередь, салицин (рис. 2) в минимальной дозе 5 мг/кг не вызывал достоверно значимых изменений диуреза, доза 10 мг/кг снижала диурез, а максимальная доза 50 мг/кг приводила к резкому падению диуреза. Действие салицина на экскрецию натрия почками было однонаправленным и имело обратно пропорциональную зависимость от дозы (чем выше доза, тем ниже показатели натриуреза). Достоверное снижение калиуреза наблюдали в дозе 50 мг/кг. Динамика экскреции креатинина почками при исследовании дозозависимого эффекта салицина была схожа с таковой для диуреза.

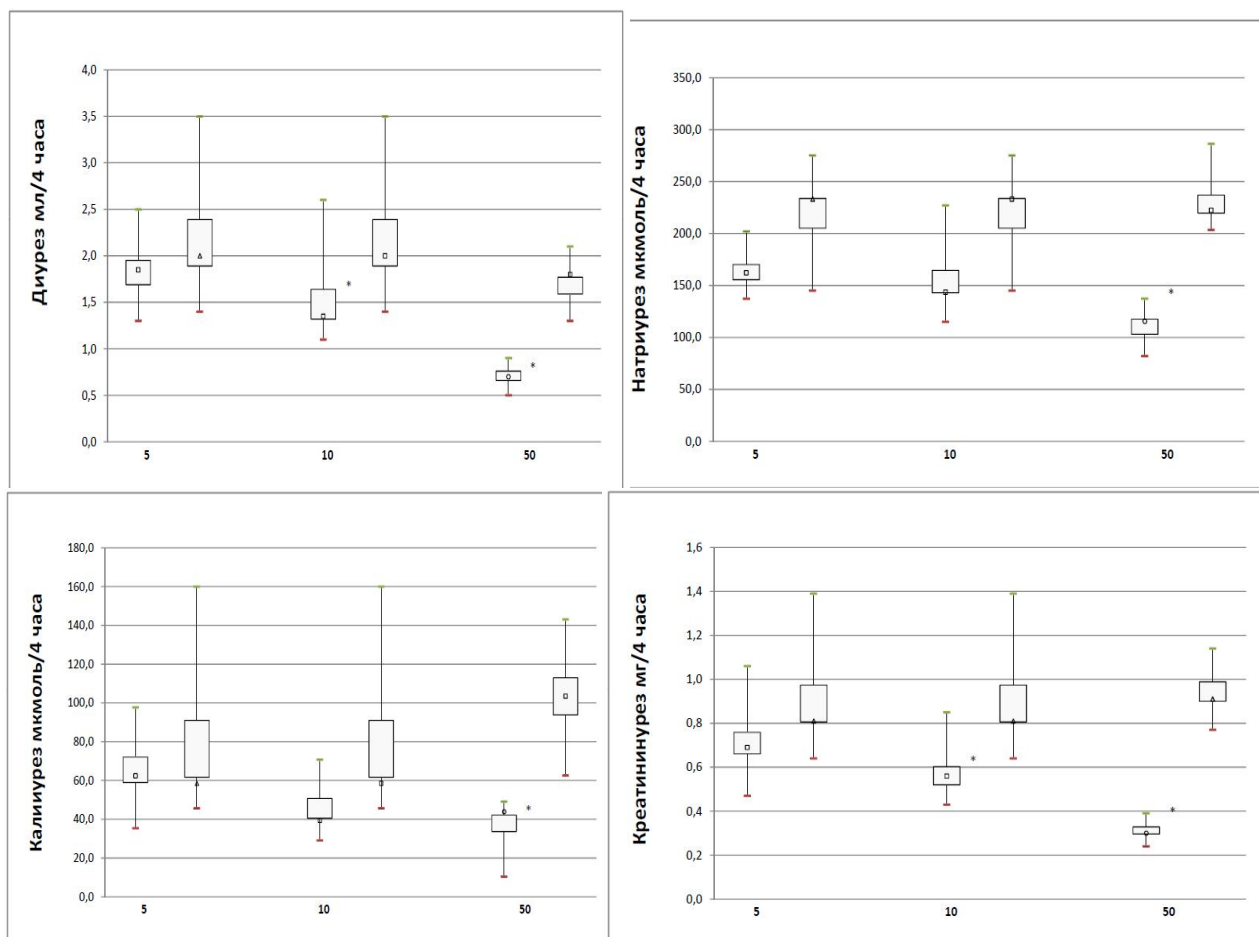


Рисунок 2. Влияние салицина в различных дозах при подкожном введении на почечную экскрецию воды, натрия, калия и креатинина (Me[*min-max*], n=10)

Обобщая все вышесказанное, необходимо отметить, что тремулоидин, выделенный из коры осины, существенно увеличивает выведение из организма воды, натрия, калия, креатинина. Экскреторный эффект тремулоидина полностью соответствует аналогичной реакции, полученных при введении водных и спиртовых вытяжек коры осины. Поэтому можно предположить, что и настои, и настойки, как сложные по составу формы, действуют за счет присутствующего в них индивидуального действующего вещества тремулоидина. Этому соответствует и то, что максимальный почечный ответ на введение тремулоидина возникает от дозы 50 мг/кг, а настои и настойки действуют в большей дозе – 100 мг/кг.

Салицин, полученный из коры ивы, оказывает противоположный антидиуретический и антисалуретический эффекты. Так как и препараты коры ивы (экстракты коры ивы сухой и экстракт коры ивы жидкий) не стимулировали почечную экскрецию воды, электролитов, креатинина, то, по-видимому, присутствие в них салицина предотвращает развитие диуретической реакции.

В хронических экспериментах с моделированием гентамициновой нефропатии выявили, что наибольшими нефропротекторными свойствами обладает лишь один тремулоидин в дозе 50 мг/кг (табл. 4). Высокий уровень креатининурина, экскреции мочевины и ослабление протеинурии на пятые сутки эксперимента под действием препарата свидетельствует о сохранности клубочковой фильтрации и канальцевой реабсорбции.

Более слабое нефропротекторное влияние оказывает настой почек осины в дозе 100 мг/кг. Одновременное введение настоя почек осины с гентамицином в течение семи суток ослабляет суточную экскрецию воды (3, 4, 5, 6 сутки) и натрия (2, 3, 4, 5, 6 сутки). Положительным эффектом является увеличенные калиурез (2, 3, 4, 5, 6 сутки), креатининурина (3, 5, 7 сутки), мочевиноурез (7 сутки), гипопротеинурия (5 сутки), что свидетельствует о способности почек в указанные дни выводить из организма калий и продукты белкового обмена (креатинин, мочевина), сохранности клубочковой фильтрации.

Аналогичное действие на функцию почек при гентамициновой нефропатии оказывает отвар коры осины в дозе 100 мг/кг. Таким образом, отвар коры осины у подопытных животных снижал диурез в 1, 2, 5, 6 сутки, натриурез – на 3, 4, 5, 6 сутки, калиурез – в 1, 2, 6 сутки, проявляя нефропротекторные свойства на 3, 5 и 7 сутки, учитывая выделение калия на 3 и 4 сутки, креатинина на 3 и 7 сутки и снижая экскрецию общего белка на 3 и 5 сутки.

Следующий препарат, отобранный для дальнейшего исследования, не вызвал достоверно значимых изменений экскреторной функции почек в хронических экспериментах. Не исключалось проявление его эффективности при гентамициновой нефропатии. Этот препарат – экстракт ивы остролистной сухой в дозе 50 мг/кг. Экскреторная функция по дням изменяется разнонаправленно, а критерии поражения почек – экскреция воды, электролитов, выведение креатинина, мочевины изменяется в отдельные дни неоднозначно. Препарат совершенно не изменяет такой показатель нефротоксичности как протеинурию.

Последним препаратом, исследованным нами на наличие у него нефропротекторных свойств, стал салицин в дозе 50 мг/кг, полученный из ивы. Ранее в хронических экспериментах салицин проявил себя как препарат, снижающий все показатели почечной экскреции. Далее определяли его влияние на выделительную функцию почек при их поражении гентамицином. Оказалось, что салицин усиливает нефротоксическое действие гентамицина, особенно на вторые сутки эксперимента. В это время

Таблица 4 – Влияние ежедневного введения тремулоидина в дозе 50 мг/кг на суточную экскреторную функцию почек в первые 7 дней развития токсической гентамициновой нефропатии (Me[*min-max*], n=10)

Показатель		Дни эксперимента						
		1	2	3	4	5	6	7
Диурез, мл/сут	К	3,33 [2,08-4,69]	0,54 [0,21-0,85]	1,97 [1,33-2,96]	3,15 [2,27-4,00]	2,72 [2,11-4,62]	1,11 [0,53-2,54]	2,29 [1,40-3,27]
	О	2,95 [2,21-3,90]	1,71 [0,81-2,71]*	3,36 [3,09-4,20]*	4,86 [4,05-6,95]*	3,79 [3,20-7,13]*	3,42 [2,96-6,04]*	4,09 [2,32-5,69]
Натриурез, мкмоль/сут	К	300,31 [157,85-562,77]	152,92 [40,00-233,54]	334,98 [177,19-654,77]	384,00 [269,96-553,28]	231,11 [207,42-590,77]	146,67 [22,07-233,54]	125,58 [59,40-248,27]
	О	204,67 [190,67-282,95]*	371,16 [207,24-879,43]*	484,32 [252,00-778,91]*	608,00 [420,84-1195,81]*	745,04 [378,31-884,17]*	243,30 [123,00-366,22]*	250,91 [120,64-523,38]*
Калиурез, мкмоль/сут	К	53,12 [39,46-119,41]	28,00 [10,00-50,63]	44,79 [26,47-84,00]	32,58 [16,58-61,32]	28,60 [16,87-49,09]	38,49 [12,14-91,38]	88,20 [39,09-128,59]
	О	62,33 [32,48-74,19]	59,71 [44,52-128,57]*	81,90 [37,80-90,82]*	53,22 [24,28-85,50]*	59,77 [28,80-71,30]*	95,57 [58,70-205,51]	130,84 [97,48-143,84]*
Экскреция креатинина, мг/сут	К			12,52 [9,53-24,11]		16,85 [12,87-27,69]		14,33 [6,18-18,30]
	О			22,03 [18,08-26,95]*		22,28 [16,04-29,23]*		28,44 [18,73-32,69]*
Экскреция мочевины, мг/сут	К			1,36 [0,19-1,89]		1,11 [0,68-1,74]		0,59 [0,30-0,85]
	О			1,75 [1,15-2,81]*		2,23 [1,64-3,78]*		0,54 [0,17-1,10]
Экскреция общего белка, мг/сут	К			0,73 [0,49-1,19]		0,97 [0,68-1,17]		0,82 [0,47-1,11]
	О			0,90 [0,71-1,16]		0,80 [0,67-0,99]*		0,53 [0,18-0,91]*

Примечание: К – контроль, О – опыт.

существенно снижена экскреция воды, натрия, калия. На пятые и седьмые сутки уменьшено выведение из организма креатинина, мочевины.

Протеинурия препаратом не корригируется. Салицин не только не предотвращает развитие гентамициновой нефропатии, но даже утяжеляет поражение почек.

Для изучения механизма действия тремулоидина и гентамицина поставлены острые опыты, которые позволяют более детально проанализировать изменения, как в клубочках, так и канальцев. Оказалось, что тремулоидин в дозе 25 мг/кг (табл. 5) вызывает значительное увеличение клубочковой фильтрации и снижение канальцевой реабсорбции воды и натрия, повышая почечную экскрецию воды, электролитов и креатинина.

Таблица 5 – Влияние однократного внутривенного введения тремулоидина в дозе 25 мг/кг на ионорегулирующую функцию почек крыс (Me[*min-max*], n=10)

Время, мин.	Диурез, мкл/мин./100 г	Экскреция натрия, мкмоль/мин./100 г	Экскреция калия, мкмоль/мин./100 г	Клиренс креатинина, мл/мин./100 г	Концентрац индекс креатинина, усл.ед.	Экскретируемая фракция натрия, %
Контроль	4,69 [3,33-10,00]	0,89 [0,42-3,50]	0,33 [0,13-0,61]	5,18 [1,33-13,89]	10,73 [3,18-16,50]	0,14 [0,08-0,24]
Тремулоидин 30 мин.	7,49 [4,13-12,94] Δ	1,96 [0,86-3,52] Δ	0,41 [0,10-1,00]	8,53 [2,80-18,69] Δ	11,39 [6,36-15,56]	0,16 [0,09-0,25]
Тремулоидин 60 мин.	9,94 [6,67-14,29] Δ	2,41 [1,38-4,39] Δ	0,89 [0,20-1,43] Δ	8,61 [5,22-20,20] Δ	8,75 [6,11-17,00]	0,18 [0,10-0,34] Δ
Тремулоидин 90 мин.	8,41 [4,85-14,76] Δ	1,68 [0,72-4,69] Δ	1,02 [0,14-3,08] Δ	6,26 [3,23-12,46]	7,53 [3,18-14,44] Δ	0,18 [0,11-0,74] Δ

Примечание: здесь и табл. 6 Δ – достоверность отличия опытных показателей по отношению к контролю, оцененная по зависимым данным (по критерию Уилкоксона); контроль – показатели, снятые до введения препарата.

Салицин в дозе 50 мг/кг существенно угнетает клубочковую фильтрацию и стимулирует канальцевый транспорт натрия, поэтому интереса для дальнейшего изучения не представляет, так как нефропротекторным действием не обладает.

Однократное внутривенное введение гентамицина вызывает резкое угнетение экскреции воды, натрия и калия в течение 1,5 часового периода наблюдения по сравнению с исходным уровнем. В механизме угнетения

эксcretорной функции имеет существенное значение ослабление клубочковой фильтрации в течение всего периода наблюдения и возрастание канальцевой реабсорбции через 60 и 90 минут воды и натрия.

Однако одновременное с гентамицином введение тремулоидина в значительной степени предупреждает ослабление выделительной функции нефронов (табл. 6). Видно, что в течение первых 30 минут после инъекции препаратов достоверно падает экскреция воды, натрия, калия. При этом снижается клиренс креатинина и экскретируемая фракция натрия. Это свидетельствует о том, что причиной угнетения выделительной функции является ослабление фильтрации и вторичное усиление канальцевой реабсорбции натрия. Через 60 минут эксперимента все исследуемые показатели не отличаются от исходных величин. Канальцевая реабсорбция натрия остается увеличенной и через 90 минут. Таким образом, тремулоидин предотвращает клубочково-канальцевые сдвиги, возникающие под действием гентамицина в основном через 1 и 1,5 часа наблюдения.

Таблица 6 – Влияние однократного внутривенного введения тремулоидина в дозе 25 мг/кг и гентамицина в дозе 50 мг/кг на ионорегулирующую функцию почек крыс (Me[*min-max*], n=10)

Время, мин.	Диурез, мкл/мин./100 г	Экскреция натрия, мкмоль/мин./100 г	Экскреция калия, мкмоль/мин./100 г	Клиренс креатинина, мл/мин./100 г	Концентрац. индекс креатинина, усл.ед.	Экскретируемая фракция натрия, %
Контроль	4,74 [3,49-6,48]	1,85 [1,25-2,66]	0,35 [0,25-0,62]	4,88 [2,46-10,08]	10,95 [7,00-17,22]	0,27 [0,18-0,41]
Гентамицин 30 мин.	2,41 [1,39-3,14] Δ	0,89 [0,48-0,92] Δ	0,17 [0,14-0,30] Δ	2,85 [1,50-4,49] Δ	12,61 [8,18-20,00]	0,19 [0,10-0,28] Δ
Тремулоидин 60 мин.	4,22 [2,78-6,44]	1,61 [1,10-2,26]	0,33 [0,13-0,53]	4,85 [2,78-8,59]	10,68 [10,0-16,67]	0,23 [0,16-0,31]
Тремулоидин 90 мин.	4,17 [2,98-5,74]	1,69 [1,23-2,20]	0,27 [0,11-0,47]	5,29 [4,17-7,65]	12,47 [10,0-16,00]	0,21 [0,15-0,26] Δ

В модельных опытах на отрезках тонкой кишки установлено усиление переноса натрия от мукозной поверхности кишки к серозной под влиянием прямого действия гентамицина (рис. 3). При совместном действии на кишку тремулоидина и гентамицина транспорт натрия с внутренней поверхности кишки к наружной не только не увеличивается, но и достоверно уменьшается в течение всего 4-х часового периода инкубации. Следовательно,

тремулоидин предотвращает повышенную проницаемость мембран, создаваемую гентамицином.

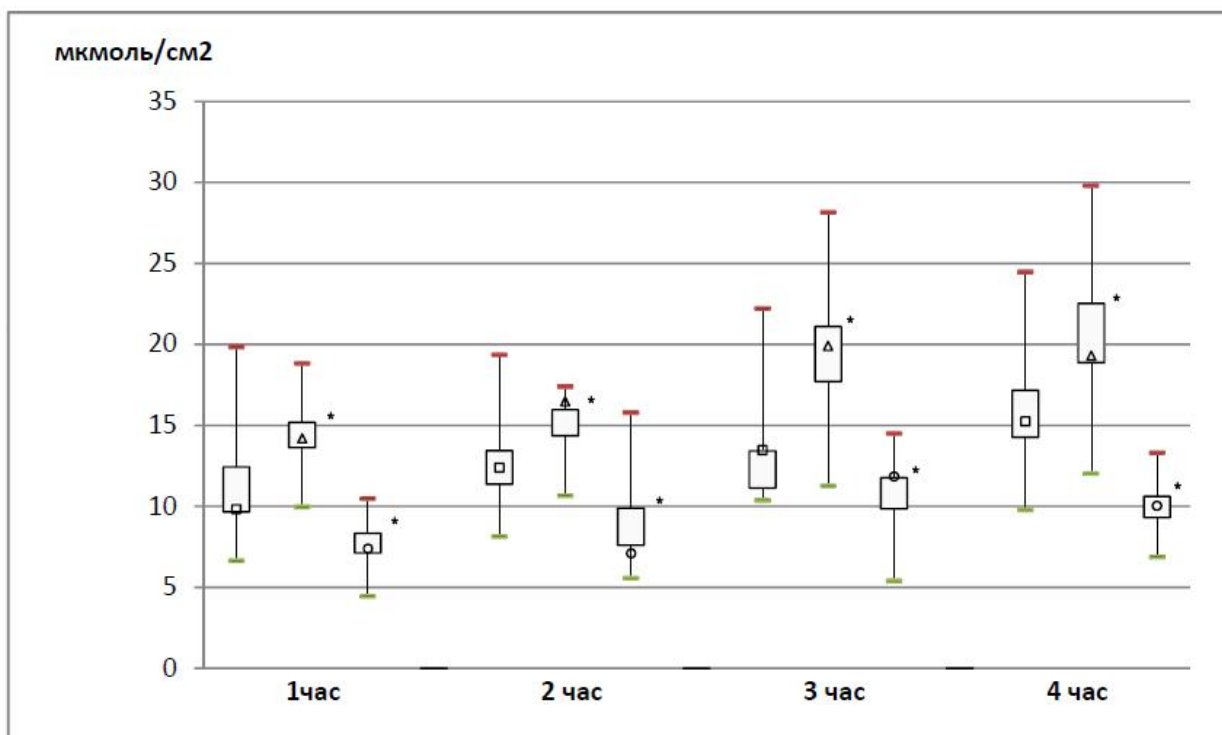


Рисунок 3. Влияние тремулоидина (1 ммоль/л) и гентамицина (10 ммоль/л) на транспорт натрия от мукозной поверхности к серозной стенке тонкой кишки (Me[*min-max*], n=10).

Примечание: здесь и далее □ – контроль, Δ – гентамицин, ○ – тремулоидин+гентамицин

Так как усиление транспорта натрия через мукозный слой кишки при инкубации биомембран в растворе с гентамицином могло быть путем возрастания как целлюлярного, так и парацеллюлярного переноса, то для выяснения этого механизма и были поставлены опыты на кишке с уранином, который распределяется преимущественно межклеточно. Характерно, что транспорт уранина от мукозной поверхности к серозной под действием как гентамицина так и при комбинированном воздействии обоих препаратов не меняются (рис. 4), это свидетельствует о том, что препараты при данных условиях не изменяют парацеллюлярный транспорт ионов.

Влияние препаратов на клеточный (трансмембранный) перенос ионов оценивался с использованием флуоресцентного зонда АНС в опытах на эритроцитах, в которых транспорт маркера мог быть только через цитоплазматическую мембрану. Как видно на рисунке 5, перенос эритроцитарной пасты в раствор с АНС через 1 мин вызывает снижение концентрации зонда, что свидетельствует об адсорбции маркера на поверхности эритроцитов. Затем динамика падения концентрации зонда свидетельствует о поглощении зонда клетками до выравнивания концентрации маркера по обеим сторонам мембраны эритроцитов.

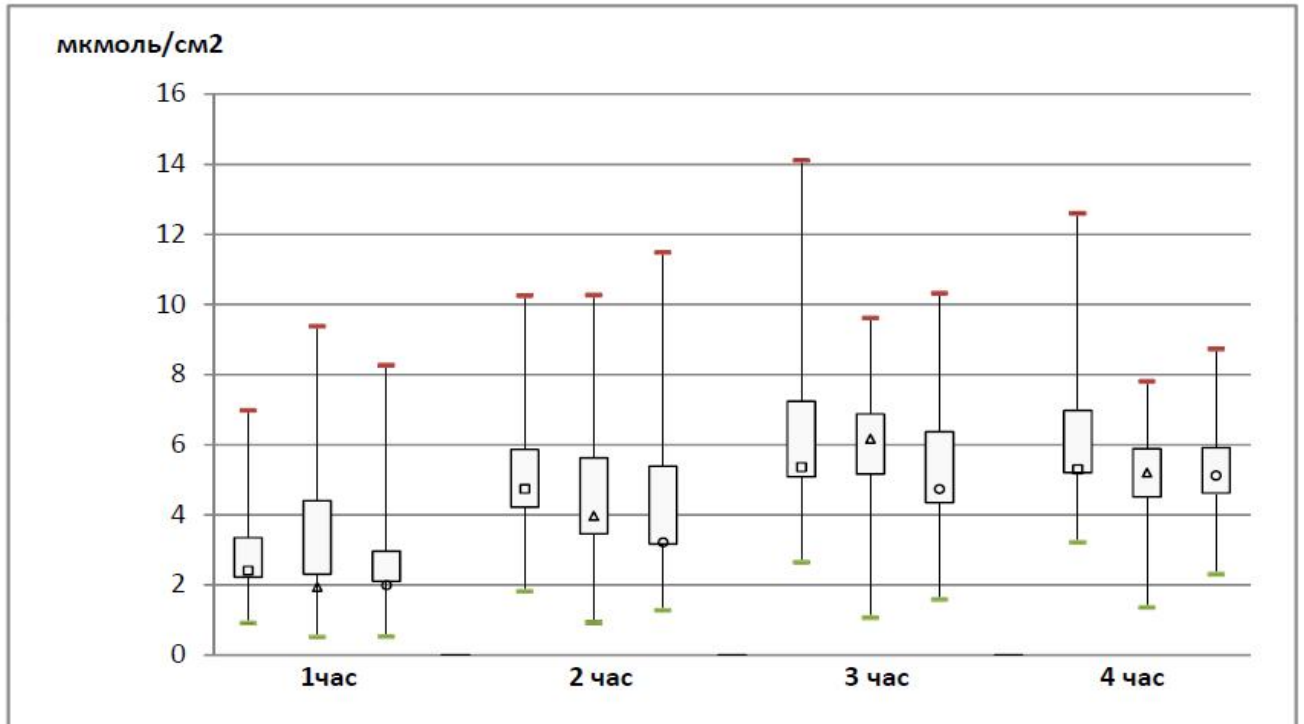


Рисунок 4. Влияние тремулоидина (1 ммоль/л) и гентамицина (10 ммоль/л) на транспорт уранина от мукозной поверхности к серозной стенке тонкой кишки (Me[*min-max*], n=10)

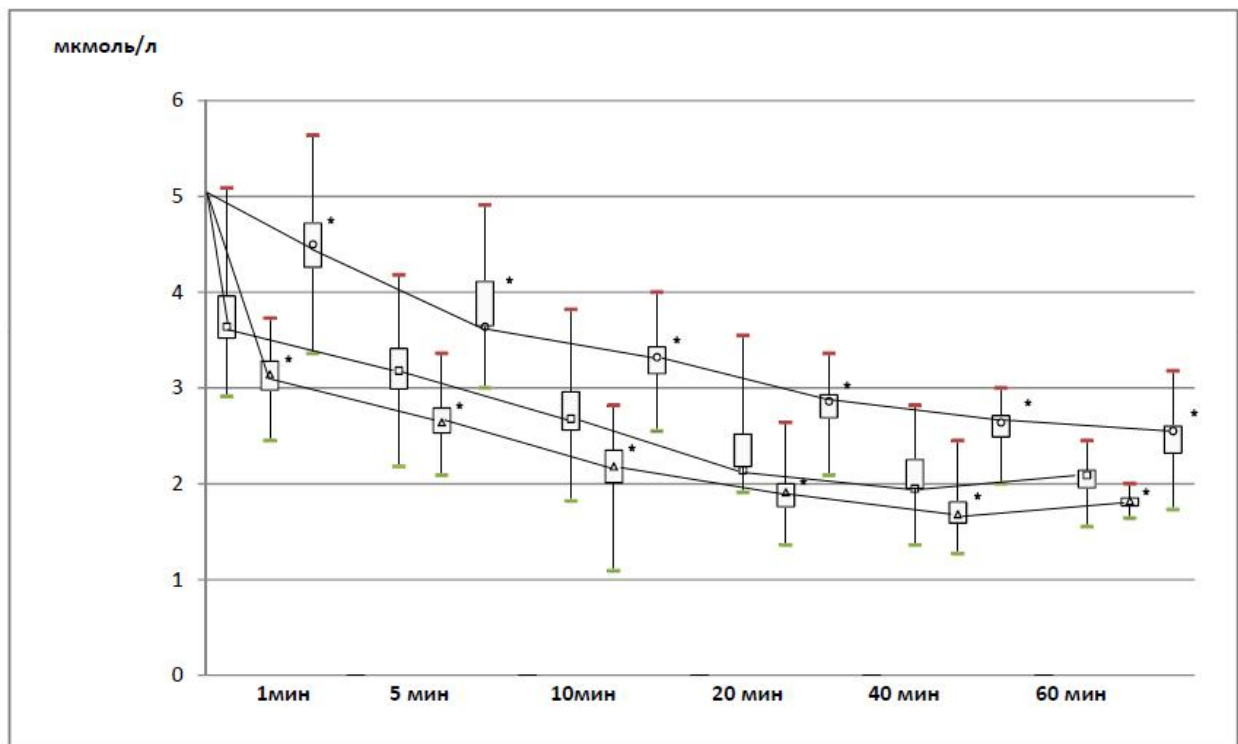


Рисунок 5. Влияние тремулоидина (1 ммоль/л) и гентамицина (10 ммоль/л) на динамику поглощения флуоресцентного зонда АНС эритроцитами крыс (Me[*min-max*], n=10)

Гентамицин увеличивает трансмембранный транспорт АНС, а тремулоидин совместно с гентамицином не только предупреждает этот перенос, но и стабилизирует мембраны эритроцитов, ослабляет поступление зонда внутрь клеток. По-видимому, гентамицин увеличивает проницаемость мембран почечного эпителия и тем самым повышается его нефротоксичность. Тремулоидин стабилизирует мембраны нефроцитов и оказывает защитное действие.

ВЫВОДЫ

1. В опытах на крысах выявлен ряд препаратов растений семейства Ивовых, обладающих диуретической активностью в физиологических условиях и при токсической нефропатии, установлен механизм действия их на клубочковую фильтрацию и канальцевую реабсорбцию.

2. В хронических экспериментах на крысах установлено, что препараты, полученные из растений семейства Ивовых, увеличивают почечную экскрецию воды, электролитов, креатинина и располагаются в порядке снижения эффективности следующим образом: отвар коры осины (100 мг/кг), настой коры осины (100 мг/кг), настой почек осины (100 мг/кг), настойка коры осины (100 мг/кг), настойка почек тополя (100 мг/кг), настойка почек тополя (50 мг/кг).

3. Тремулоидин, выделенный из коры осины, влияет на экскреторную функцию почек по-разному в зависимости от используемых доз: в малых (25 мг/кг) и средних (50 мг/кг) дозах – стимулирует диурез, салурез, креатининурез, в больших (100 мг/кг) – стимулирует только выведение натрия, калия и креатинина; салицин, выделенный из коры ивы, в малых (5 мг/кг) дозах – снижает экскрецию натрия, в средних (10 мг/кг) – уменьшает диурез, натриурез и креатининурез, в больших (50 мг/кг) – угнетает почечную экскрецию воды, натрия, калия и креатинина.

4. Ежедневное введение тремулоидина (50 мг/кг) в первые семь дней развития острой гентамициновой нефропатии восстанавливает экскреторную функцию почек и предотвращает развитие ОПН. В аналогичных условиях салицин (50 мг/кг) снижает почечную экскрецию воды и электролитов, а настой почек осины (100 мг/кг), отвар коры осины (100 мг/кг) и экстракт ивы остролистной сухой (50 мг/кг) – действуют разнонаправлено.

5. Тремулоидин (25 мг/кг) оказывает выраженную стимуляцию экскреторной функции почек, усиливая выведение воды, натрия и креатинина за счет увеличения клубочковой фильтрации и уменьшения канальцевой реабсорбции. Салицин (50 мг/кг) и гентамицин (50 мг/кг) вызывают противоположный эффект на клубочково-канальцевый аппарат почек.

6. В модельных опытах на отрезках тонкой кишки и изолированных эритроцитах крыс тремулоидин на фоне гентамицина оказывает угнетающее влияние на трансцеллюлярный транспорт натрия от мукозной поверхности к

серозной, а также диффузию АНС внутрь эритроцитов; указанные процессы усиливает гентамицин, введенный в среду отдельно. Тремулоидин и гентамицин не влияют на межклеточный перенос уранина в кишечнике.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Выявленные в экспериментах на крысах нефропротекторные свойства тремулоидина, отвара коры осины, настоя почек осины при острой гентамициновой нефропатии необходимо исследовать далее в клинике.

2. Перспективным представляется дальнейший поиск препаратов с нефропротективными свойствами среди препаратов и индивидуальных действующих веществ, выделенных из растений семейства Ивовых.

3. Полученные данные используются в научных исследованиях и включены в материалы лекций и практических занятий кафедр фармакологии, профессиональной патологии и клинической фармакологии ГОУ ВПО «Самарский государственный медицинский университет Федерального агентства по здравоохранению и социальному развитию» и кафедры теоретических основ физического воспитания факультета физической культуры и спорта ГОУ ВПО «Поволжская государственная социально-гуманитарная академия».

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Дубищев, А.В. Влияние растительных препаратов семейства Ивовых на экскреторную функцию почек в норме и при моделировании почечной недостаточности / А.В. Дубищев, В.А. Куркин, М.Н. Кодакова, Н.А. Додонова. // **Известия самарского научного центра Российской академии наук.** «XIII конгресс «Экология и здоровье человека». – 2008. – Т. 2, № 1. – С. 206-211.
2. Кодакова, М.Н. Механизм действия тремулоидина и салицина на экскреторную функцию почек / М.Н. Кодакова, А.В. Дубищев, В.А. Куркин // **Медицинский Альманах**, 2009. - № 3 (8). – С.138-141.
3. Дубищев, А.В. Механизм защитного действия тремулоидина при остром поражении нефрона гентамицином / А.В. Дубищев, М.Н. Кодакова // **Казанский медицинский журнал**, 2009. – Т. ХС, № 6. – С. 862-865.
4. Кодакова, М.Н. Диуретическая активность препаратов осины / М.Н. Кодакова, А.В. Дубищев // **Научные труды I Съезда физиологов СНГ.** Сочи, Дагомыс, 19-23 сентября 2005 г. – Сочи, 2005. – Т. 2. – С. 253
5. Кодакова, М.Н. Изучение диуретической активности препаратов осины / А.В. Дубищев, В.Б. Браславский, О.Е. Правдивцева, А.И. Банцевич // 60-я региональная конференция по фармации и фармакологии «Разработка, исследование и маркетинг новой фармацевтической продукции». Сборник научных трудов. Выпуск 60. – Пятигорск, 2005. – С. 355-356.

6. Кодакова, М.Н. Диуретическая активность препаратов осины / М.Н. Кодакова // Аспирантский вестник Поволжья. – Самара, 2005. – № 1. – С. 105.
7. Кодакова, М.Н. Фармакологический эффект различных лекарственных форм осины / М.Н. Кодакова, А.В.Дубищев // IV Международная конференция «Медико-социальная экология личности: состояние и перспективы». Сборник материалов конференции. – Минск, 2006. – С. 110.
8. Кодакова, М.Н. Сравнительная диуретическая активность разных лекарственных форм осины / М.Н. Кодакова // Межвузовская конференция молодых ученых «Аспирантские чтения – 2006». Приложение к межвузовскому журналу «Аспирантский вестник Поволжья». Сборник материалов конференции – Самара, 2006. – С. 258-262.
9. Кодакова, М.Н. Влияние различных лекарственных форм осины на экскреторную функцию почек / М.Н. Кодакова, А.В.Дубищев // Медицинский вестник Башкортостана. Специальный выпуск. – 2006. – Т. 4, № 1, сентябрь-октябрь. – С. 242-244.
10. Kodakova, M.N. Diureticheskaja and электролитовыделительная function of kidneys under the influence of preparations of a bark of an aspen / M.N.Kodakova, A.V.Dubishchev // 2-nd Russian-Chinese international scientific conference on pharmacology «Fundamental pharmacology and pharmacy – clinical practice», Perm, Russia, 25-27 September, 2006. – P 86-87.
11. Кодакова, М.Н. Влияние растительных препаратов на экскреторную функцию почек при острой почечной недостаточности / М.Н. Кодакова, А.В.Дубищев // 64-я региональная конференция по фармации и фармакологии «Разработка, исследование и маркетинг новой фармацевтической продукции». Сборник научных трудов. Выпуск 64. – Пятигорск, 2009. – С . 440-442.
12. Кодакова, М.Н. Изучение влияния тремулоидина и салицина на экскреторную функцию почек в норме и при моделировании острой почечной недостаточности /М.Н. Кодакова, А.В.Дубищев // Ежегодная конференция «Фармация и общественное здоровье». Материалы ежегодной конференции. – Екатеринбург, 2009. – С. 122-125.
13. Кодакова, М.Н. Сравнительная оценка фармакологического эффекта растительных препаратов семейства ивовых / М.Н. Кодакова, А.В.Дубищев // Медицинский вестник Башкортостана. Российский симпозиум с международным участием «Патофизиология и клиника экстремальных и термальных состояний». – 2009. – № 2. – С. 193-196.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

АНС	– 1-анилино-8-нафталин-сульфонат
БАС	– биологически активные соединения
ОПН	– острая почечная недостаточность

КОДАКОВА МАРИНА НИКОЛАЕВНА

ДЕЙСТВИЕ ПРЕПАРАТОВ РАСТЕНИЙ СЕМЕЙСТВА ИВОВЫХ НА ЭКСКРЕТОРНУЮ ФУНКЦИЮ ПОЧЕК В НОРМЕ И ПРИ ТОКСИЧЕСКОЙ НЕФРОПАТИИ

14.03.06 – фармакология, клиническая фармакология

Автореферат
диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Подписано в печать: 01.09.2010 г.
Формат: 60x84 1/16. Бумага офсетная.
Печать оперативная. Объем: 1,5 усл. печ. л.
Тираж: 150 экз. Заказ № 277.

Отпечатано в типографии ООО «Сатурн»
443016, г. Самара, ул. Ново-Вокзальная, 161а