

УДК 616.6-085.225.2

Н.Д. Філіпець

ДОСЛІДЖЕННЯ РЕНАЛЬНОЇ АКТИВНОСТІ НОВОГО ФТОРВМІСНОГО АКТИВАТОРА АДЕНОЗИНТРИФОСФАТЧУТЛИВИХ КАЛІЄВИХ КАНАЛІВ

Буковинський державний медичний університет, м. Чернівці

Резюме. Досліджено вплив разового уведення нового вітчизняного фторвмісного активатора АТФ-чутливих калієвих каналів флокаліну на функціональний стан нирок у білих щурів за умов водного навантаження. Встановлено, що після уведення флокаліну знижується діурез, зменшується виділення вільних та

зв'язаних іонів водню, збільшується натрійурез. При цьому зменшуються втрати білка із сечею, зберігається калієвий резерв.

Ключові слова: активатор калієвих каналів, флокалін, нирки.

Вступ. Серед чисельного арсеналу лікарських засобів, які застосовуються в клініці внутрішніх хвороб, особливе місце належить модуляторам активності іонних каналів клітин [2]. Перевагу над іншими серцево-судинними засобами мають блокатори кальцієвих каналів (ніфедипін, верапаміл, дилтіазем тощо). Дослідження останніх років свідчать про потужні вазодилаторні та кардіопротекторні властивості активаторів калієвих каналів (нікорандил, пінацидил, міноксидил) [8, 9, 12, 13]. Однак незважаючи на повідомлення, які свідчать про багатогранність фізіологічної значимості калієвих каналів [10, 11, 14], місце цієї групи препаратів ще остаточно не визначено. Цей факт можна пояснити як неоднорідністю самих каналів, різноманітністю їх функцій, так і неселективністю існуючих лікарських засобів та недостатньо вивченим спектром дії фармакологічних активаторів калієвих каналів. У зв'язку з цим, нашу увагу привернув флокалін - новий фторвмісний активатор АТФ-чутливих калієвих каналів (K_{ATФ}-каналів) похідний гуанцидину N-(4-дифторометоксифеніл)-N'-1,2,2-триметилпропіл-N''-ціаноганідин, який створено в Інституті органічної хімії НАН України під керівництвом професора Л.М. Ягупольського. Доведено, що флокалін має чітку судинорозширювальну дію, виражені кардіопротекторні та антиаритмічні властивості [5, 7]. Безумовно, коронарна вазодилатація та оптимізація метаболічних процесів у міокарді спричинюють функціональні зміни з боку органів-мішеней, відображаються на кардіоренальних взаємозв'язках. Тому для розширення уявлення про фармакодинаміку нового відкривача калієвих каналів становить інтерес дослідити реакцію нирок на уведення флокаліну.

Мета дослідження. Вивчити вплив нового вітчизняного фторвмісного активатора K_{ATФ}-каналів флокаліну на екскреторну функцію нирок у щурів при разовому уведенні та дослідити локалізацію змін ренальних процесів.

Матеріал і методи. Дослідження проводили на лабораторних білих щурах масою 0,16-0,18 кг, яких утримували на гіпонатрієвому режимі харчування з вільним доступом до відстоюваної во-

догінної води. Разове уведення флокаліну здійснювали зондом внутрішньошлунково в дозі 5 мг/кг на 1 % слизу крохмалю в об'ємі 5 мл/кг маси тіла, контрольні тварини отримували аналогічну кількість розчинника. Через 30 хв після уведення флокаліну всім щурам проводили водне навантаження (водогінна вода, 5 % від маси тіла, зондом внутрішньошлунково) і поміщали в індивідуальні обмінні клітки для збору сечі. Діурез реєстрували через 2 год, кров забирали в наркотизованих 1 % розчином етаміналу натрію щурів у дозі 20 мг/кг. Функцію нирок вивчали кліренс-методом [4]. У сечі та плазмі крові визначали вміст іонів натрію та калію за методом полум'яної фотометрії на ФПЛ-1, креатинін у сечі - за методом Фоліна, у плазмі крові - за методом Попера в модифікації Мерзона [1]. Білок у сечі визначали за реакцією із сульфосаліциловою кислотою [3]. Вимір рН сечі здійснювали за допомогою мікробіоаналізатора "Redelkys" (Угорщина), вміст титрованих кислот і амонійних солей - за методом титрування [6]. Стандартизовані показники розраховували за загальноновизнаними формулами. Статистичну обробку даних проводили за допомогою програми "Statgrafics", вірогідність даних оцінювали за t-критерієм Стьюдента.

Результати дослідження та їх обговорення. Отримані результати свідчать, що після разового уведення флокаліну за умов гіпергідратації виділення сечі зменшувалось на 10,6 % (див. табл.). Відносна реабсорбція води вірогідно не змінювалась. При цьому в дослідних тварин спостерігалася тенденція до зниження швидкості клубочкової фільтрації. Цей показник вірогідно не відрізнявся від контролю, але реакція клубочкового сектору все ж таки спричинила зміни діурезу та відобразилася на вмісті креатиніну в біологічних рідинах: концентраційний індекс ендogenous креатиніну збільшився на 7,1 %.

За умов разової фармакологічної активації K_{ATФ}-каналів концентрація іонів калію в плазмі крові та в сечі вірогідно не змінювалась, однак калійурез зменшувався на 33,7 % (табл.). Зміни ниркового кліренсу калію взаємопов'язані зі станом кислотovidільної функції нирок. Інтенсивність ацидо- і амоніогенезу після уведення фло-

Таблиця

**Вплив разового уведення флокаліну (5 мг/кг, внутрішньошлунково)
на екскреторну діяльність нирок щурів за умов водного навантаження ($x \pm Sx$)**

Показники, що вивчалися	Контроль (n=6)	Флокалін, 5 мг/кг (n=6)
Діурез, мл/2 год	4,25±0,253	3,80±0,121*
Концентрація K ⁺ у сечі, ммоль/л	5,25±0,875	3,91±0,528
Екскреція K ⁺ , мкмоль/2 год	22,06±3,479	14,63±1,580*
Концентрація K ⁺ у плазмі, ммоль/л	5,04±0,187	5,00±0,125
Екскреція креатиніну, мкмоль/2 год	2,10±0,225	3,13±0,161
Клубочкова фільтрація, мкл/хв	606,80±63,634	579,17±50,473
Відносна реабсорбція води, %	93,88±0,417	94,36±0,361
Концентраційний індекс ендogenous креатиніну, од.	16,93±1,265	18,14±1,249*
Концентрація білка в сечі, г/л	0,005±0,0003	0,002±0,0004*
Екскреція білка, мг/100 мкл клубочкового фільтрату	0,004±0,0005	0,002±0,0003*
pH сечі, од.	7,13±0,150	7,49±0,556
Екскреція кислот, що титруються, мкмоль/2 год	14,11±2,439	7,67±0,833
Екскреція аміаку, мкмоль/2 год	35,67±3,966	25,49±3,374*
Амонієвий коефіцієнт, од.	2,67±0,168	3,27±0,120*
Екскреція H ⁺ /100 мкл клубочкового фільтрату	0,63±0,042	0,59±0,039*
Концентрація Na ⁺ в плазмі крові, ммоль/л	130,83±1,805	128,75±2,500
Фільтраційний заряд Na ⁺ , мкмоль/хв	79,27±8,402	74,71±6,881
Абсолютна реабсорбція Na ⁺ , мкмоль/хв	79,27±8,402	74,71±6,880
Концентрація Na ⁺ в сечі/концентрація K ⁺ у сечі, од.	0,04±0,009	0,07±0,004*
Дистальний транспорт Na ⁺ , мкмоль/2 год	555,30±32,660	488,69±16,449
Проксимальний транспорт Na ⁺ , ммоль/2 год	8,96±0,977	8,47±0,812
Кліренс безнатрієвої води, мл/2год	4,24±0,253	3,79±0,121*
Екскреція Na ⁺ , мкмоль/100 мкл клубочкового фільтрату	0,15±0,013	0,16±0,007*

Примітка. * – значення вірогідно відрізняються від контролю ($p < 0,05$); n – число спостережень

каліну знижувалась. Мало місце зменшення виділення вільних та зв'язаних іонів водню. Стандартизований за об'ємом клубочкового фільтрату показник екскреції іонів водню зменшувався на 6,4 %, амонієвий коефіцієнт зростав на 22,5 %. При цьому значення pH сечі вірогідно не змінювалось.

Порівняно з контрольними щурами концентрація білка в сечі після уведення відкривача калієвих каналів знижувалась на 50 %. Зменшувалася втрата білка із сечею: показник екскреції білка за розрахунку на 100 мкл клубочкового фільтрату знижувався на 60 % під впливом флокаліну.

Подальший аналіз змін вмісту основних осмотично активних катіонів показує, що при уведенні флокаліну концентрація іонів натрію в плазмі крові та сечі не змінюється. Відповідно до стану клубочкової фільтрації знижувалося фільтраційне навантаження нефрону іонами натрію.

Таке зниження виділення безнатрієвої води на 10,7 % свідчить про збільшення концентрації іонів натрію в сечі. Показник співвідношення між рівнем іонів натрію та калію в сечі збільшувався на 75 %. Незважаючи на відсутність вірогідності значення знижених значень показників проксимальної та дистальної реабсорбції іонів натрію, спостерігалась активація натрійуретичної реакції нирок під впливом флокаліну. При перерахунку показника натрійурезу на 100 мкл клубочкового фільтрату встановлено збільшення на 6,7 % екскреції натрію із сечею за умов разового уведення флокаліну.

Безумовно, активація АТФ-залежних калієвих каналів гладеньком'язових клітин викликає розширення судин, покращує нирковий кровотік, збільшує фільтраційне навантаження нефрону первинною сечею. З іншого боку, потужна вазодилатація, артеріальна гіпотензія, однакова реак-

ція приносної та виносної артеріол нирок за разового уведення флокаліну змінює ефективний тиск фільтрації, що стримує активність клубочкового сектору нефрону. Стан клубочкової фільтрації відповідає динаміці змін діурезу та екскреції білка із сечею. Зменшення вмісту білка в сечі свідчить про збереження проникності клубочків. Не виключено, що зниження протеїнурії зумовлено також посиленням реабсорбції білка в проксимальному відділі канальців після уведення флокаліну інтактним щурам.

Зберігається клубочково-канальцевий баланс, про що свідчить, відповідна щодо клубочкової фільтрації, тенденція до зниження показників канальцевої реабсорбції іонів натрію впродовж всього нефрону. Зміни іонного складу клітин ниркових канальців відображаються на трансканальцевому градієнті концентрації показників, які визначають кислоторегулювальну функцію нирок. Разом із тим не спостерігається компенсаторної активації ренін-ангіотензин-альдостеронової системи. Збереження калієвого резерву організму та підвищення екскреції іонів натрію свідчить про пригнічення мінералокортикоїдних впливів. Слід зазначити, що зниження калійурезу за наявності натрійуретичного впливу доповнює характеристику флокаліну як протиаритмічного та кардіопротекторного засобу.

Висновки

1. Разове уведення флокаліну щурам (5 мг/кг, внутрішньошлунково) за умов водного навантаження зменшує сечовиділення і втрату білка із сечею, знижує екскрецію іонів калію та проявляє натрійуретичну дію.

2. Зміни кислотовидільної функції нирок під впливом флокаліну характеризуються зниженням ацидогенезу та інтенсивності виділення із сечею іонів водню у вільному стані та в складі амонійних сполук.

3. Фармакологічна активація K_{ATP} -каналів спричинює реакцію як клубочкового, так і канальцевого відділів нефрону. При цьому обмеження швидкості клубочкової фільтрації та фільтраційного навантаження не супроводжується підсиленням процесів канальцевої реабсорбції.

Перспективи подальших досліджень. Результати проведеного дослідження свідчать про здатність нового вітчизняного фторвмісного активатора K_{ATP} -каналів змінювати функціональний стан нирок у щурів, що вказує на доцільність поглибленого вивчення ренальних можливостей флокаліну.

Література

1. Берхин Е.Б. Методы экспериментального исследования почек и водно-солевого обмена / Е.Б. Берхин, Ю.И. Иванов. – Барнаул: Алтайское книжн. изд-во, 1972. – 199 с.

2. Вислобоков А.И. Цитофармакологическое исследование механизмов действия мембранотропных средств / А.И. Вислобоков, Ю.Д. Игнатов // *Обзоры по клин. фармакологии и лекарственной терапии* – 2003. – Т. 2, № 1. – С. 14-12.
3. Михеева А.И. Сульфосалициловый метод определения белка в моче / А.И. Михеева, И.А. Богодарова // *Лаб. дело.* – 1969. – № 7. – С. 441-442.
4. Наточин Ю.В. Основы физиологии почки / Ю.В. Наточин. – Л.: Медицина, 1982. – 207 с.
5. Організація заводського виготовлення препарату Флокалін – нового вітчизняного міотропного спазмолітика і кардіопротектора / О.О. Мойбенко, Р.Б.Струтинський, Л.М. Ягупольський [та ін.] // *Наука та інновації.* – 2009. – Т. 5, № 1. – С. 80-84.
6. Рябов С.И. Функциональная нефрология / С.М. Рябов, Ю.В. Наточин. – СПб.: Лань, 1997. – 304 с.
7. Струтинський Р.Б. Кардіопротекторні ефекти лікарської форми фторвмісного активатора аденозинтрифосфатчутливих калієвих каналів флокаліну / Р.Б. Струтинський // *Фізіол. ж.* – 2009. – Т. 55, № 4. – С. 83-90.
8. ATP-sensitive K^+ channel channel/enzyme multimer: metabolic gating in the heart / A.E. Alekseev, D.M. Hodgson, A.B. Karger [et al.] // *J. Moll. Cell. Cardiol.* – 2005. – Vol. 38, № 6. – P. 895-905.
9. Increased mitochondrial KATP channel activity during chronic myocardial hypoxia. Is cardioprotection mediated by improved bioenergetics? / J.T. Ells, M.M. Henry, G.J. Gross [et al.] // *Circulat. Res.* – 2000. – Vol. 87, № 10. – P. 915-921.
10. International Union of Pharmacology. LIII. Nomenclature and molecular relationships of voltage-gated potassium channels / G.A. Gutman, K.G. Chandy, S. Grissmer [et al.] // *Pharmacol Rev.* – 2005. – Vol. 57. – P. 1061-1067.
11. Mac Kinnon R. Potassium channels / R. Mac Kinnon // *FEBS Letters.* – 2003. – № 555. – P. 602-605.
12. Minoxidil opens mitochondrial K_{ATP} channels and confers cardioprotection / T. Sato, Y. Li, T. Saito [et al.] // *Br. J. of Pharmacology.* – 2004. – № 141. – P. 360-366.
13. O'Rourke B. Myocardial KATP Channels in Preconditioning / B.O'Rourke // *Circulation Research.* – 2000. – № 87. – P. 845-850.
14. Rodrigo G.C. ATP-sensitive potassium channels / G.C. Rodrigo, N.B. Standen // *Curr. Pharm. Des.* – 2005. – Vol. 11, № 15. – P. 1915-1940.

ИССЛЕДОВАНИЕ РЕНАЛЬНОЙ АКТИВНОСТИ НОВОГО ФТОРСОДЕРЖАЩЕГО АКТИВАТОРА АДЕНОЗИНТРИФОСФАТЧУВСТВИТЕЛЬНЫХ КАЛИЕВЫХ КАНАЛОВ*Н.Д. Филипец*

Резюме. Исследовано влияние разового введения нового отечественного фторсодержащего активатора АТФ-чувствительных калиевых каналов флокалина на функциональное состояние почек у белых крыс в условиях водной нагрузки. Установлено, что после введения флокалина понижается диурез, уменьшается выделение свободных и связанных ионов водорода, увеличивается натрийурез. При этом уменьшаются потери белка с мочой, сохраняется калиевый резерв.

Ключевые слова: активатор калиевых каналов, флокалин, почки.

A RESEARCH OF THE RENAL ACTIVITY OF A NEW FLUORINE-CONTAINING ACTIVATOR OF ATP-SENSITIVE K⁺ CHANNELS*N.D. Filipets'*

Abstract. The effect of a single dose introduction of the new domestic fluorine-containing activator of ATP-sensitive K⁺ channels Flocalin on the functional state of the kidneys in albino rats under the conditions of water loading has been studied. It has been established that following a Flocalin administration diuresis diminishes the release of free and bound hydrogen ions decreases, whereas natriuresis increases. Urinary protein losses diminish, the potassium reserve is preserved at that.

Key words: K⁺ channels activator, flocalin, kidneys.

Bukovinian State Medical University (Chernivtsi)

Рецензент – проф. Г.І.Ходоровський

Buk. Med. Herald. – 2012. – Vol. 16, № 1 (61). – P. 144-147

Надійшла до редакції 28.11.2011 року

© Н.Д. Філіпець, 2012

УДК 616-008.9+616.61+616.381-002

*І.К. Чурпій***МОРФОМЕТРИЧНІ ПОКАЗНИКИ ТКАНИНИ НИРОК ПРИ ЛОКАЛЬНОМУ ТА РОЗЛИТОМУ ПЕРИТОНІТІ**

Івано-Франківський національний медичний університет

Резюме. Отримані результати дослідження дозволяють стверджувати, що невід'ємним компонентом функціонально-морфологічної картини поліорганної недостатності при перитоніті є дисфункція нирок. Морфо-

метричні показники достовірно свідчать про залежність глибини морфологічних змін та обсягу запального процесу очеревини.

Ключові слова: перитоніт, нирки.

Вступ. Гостра патологія органів черевної порожнини часто ускладнюється розвитком перитоніту, що є причиною виражених метаболічних зрушень в організмі та спричинює формування вторинних патологічних змін у паренхіматозних органах і клінічно реалізується картиною поліорганної недостатності [1]. Розвиток поліорганної недостатності при перитоніті є результатом незворотних морфофункціональних змін внутрішніх органів, зумовлених ендотоксикозом. У патогенезі останнього ведучу роль відіграє дисбаланс між швидкістю накопичення токсичних сполук і можливістю їх елімінації фізіологічною системою детоксикації, головним органом якої є нирки [2].

Мета дослідження. Вивчити та провести аналіз морфометричних показників нирок при локальному та розлитому перитоніті.

Матеріал і методи. При морфометричному дослідженні структури нирок визначали такі показники [3]: периметр просвіту проксимальних і дистальних каналців, зовнішній периметр проксимальних і дистальних каналців, периметр просвіту збірних трубочок.

Нами було виділено дві досліджувані групи: першу склали померлі з ознаками локального перитоніту, другу – з проявами розлитого перитоніту. Перша група представлена 11 спостереженнями, друга – 14 спостереженнями. Як група порівняння і контролю обрано дев'ять випадків насильницької смерті, при цьому на основі клінічних даних та результатів розтину констатувалася відсутність патології органів черевної порожнини.

Результати дослідження та їх обговорення. Морфометричний аналіз гістологічних препара-