

УДК 616.61-055-085.22

*Ж.М. Гаїна, Р.Б. Косуба***ФАКТОР СТАТІ ПРИ ДОСЛІДЖЕННІ ВПЛИВУ МІЛДРОНАТУ НА ФУНКЦІЮ НИРОК**

Буковинський державний медичний університет, м. Чернівці, Україна

Резюме. У роботі досліджено статеві відмінності у функціональній діяльності нирок інтактних щурів та за дії мілдронату. Встановлено, що в інтактних щурів-самиць нижча концентрація іонів натрію в сечі та його екскреція і вищі показники концентрації, екскреції іонів калію та білка. Під впливом тривалого (7 діб) уве-

дення мілдронату на тлі водного навантаження у самців збільшується натрійурез і калійурез, у самиць – зменшується діурез, екскреція іонів калію і незначно збільшується натрійурез.

Ключові слова: мілдронат, функція нирок, щури, стать.

Вступ. В останні роки все актуальнішими постають питання гендерної медицини та гендерної фармакології. Мова йде про особливості перебігу хвороб у людей різної статі і статеві відмінності в дії лікарських засобів (ЛЗ), що стає основою для формування гендерних (статевих) підходів до лікування [1, 8]. Поряд із ліками, специфічними тільки для жінок або тільки для чоловіків, більшість ЛЗ застосовують пацієнти обох статей. Від гендерних особливостей фармакокінетики та фармакодинаміки залежить ефективність та безпечність фармакотерапії [2, 9]. У чоловіків і жінок виявлено відмінності у клінічних проявах, особливостях перебігу та лікуванні серцево-судинних захворювань [1, 3, 6].

У пацієнтів із хронічною серцевою недостатністю і ішемічною хворобою серця та інших станах, що супроводжуються гіпоксією, застосовують мілдронат (мельдоній) як препарат метаболічної терапії з цитопротекторними властивостями [4]. Маючи кардіопротекторну дію, препарат позитивно впливає на функціональний стан нирок [7]. Однак інформація щодо гендерних особливостей ренальної дії мілдронату в джерелах літератури відсутня. Хоча відомо, що в жінок швидкість клубочкової фільтрації на 10-25 % нижча, ніж у чоловіків [11] і нижчий рівень кліренсу креатиніну [12], що може позначитися в дії мілдронату на нирки.

Мета дослідження. З'ясувати значення чинника статі при дослідженні впливу мілдронату на функцію нирок.

Матеріал і методи. Дослідження проведено на нелінійних статевозрілих самцях і самицях щурів, які впродовж місяця утримувалися в окремих клітках. За тиждень до експерименту тварин переводили на стандартну дієту (зерно пшениці) з вільним доступом до води та їжі. Проведено чотири серії дослідів – дві контрольні, дві дослідних, по шість тварин у кожній. Ренальну дію мілдронату (АТ «Гриндекс», Латвія) вивчали після семи діб його внутрішньоочеревинного введення в дозі 50 мг/кг. Контрольним (інтактним) тваринам вводили розчинник. Через 30 хв після останньої ін'єкції препарату тваринам перорально через зонд вводили підігріту водогінну воду в об'ємі 5 % від маси тіла. Після цього тварин поміща-

ли на 2 год в індивідуальні клітки для збирання сечі. Концентрацію іонів натрію і калію в сечі визначали методом полум'яної фотометрії на ФПЛ-1, концентрацію креатиніну – фотоколориметрично за реакцією з пікриновою кислотою на ФЕК-2, концентрацію білка в сечі – за реакцією із сульфосаліциловою кислотою [10]. Показники функції нирок стандартизували відносно 100 г маси тіла тварин. При роботі з тваринами дотримувалися вимог Європейської конвенції із захисту тварин (Страсбург, 1986) та методичних рекомендацій ДФЦ МОЗ України [5]. Отриманий цифровий матеріал проаналізовано з використанням комп'ютерних програм (EXCEL-7, «Statgraphics», США), з визначенням t-критерію Стьюдента.

Результати дослідження та їх обговорення.

Проведені дослідження показників функції нирок у контрольних щурів засвідчили, що у тварин різної статі в основі діяльності нирок лежать узгоджені механізми клубочково-каналцевого балансу і тубуло-гломерулярного зворотного зв'язку, які забезпечують збалансовану взаємодію фільтраційно-реабсорбційних процесів у нирках. Хоча вірогідної різниці більшості показників, які характеризують функціональний стан нирок у інтактних самців і самок не виявлено, однак встановлені відмінності в екскреції іонів натрію, калію і білка у тварин різної статі.

Виявилось, що за відсутності статевих відмінностей у виділенні сечі (табл.), у самиць щурів концентрація іонів натрію в сечі в 1,4 раза нижча ($P<0,001$), ніж у самців, і в 1,2 раза менший ($P<0,05$) натрійурез. Концентрація іонів калію і його екскреція вищі в 1,5-1,7 раза ($p<0,001$), відповідно. Це призвело до того, що в самиць удвічі нижчий натрій/калієвий коефіцієнт. Поряд з цим, у самиць у 2,4 раза вища ($P<0,001$) концентрація білка в сечі і втричі вища ($P<0,001$) його екскреція.

На тлі тривалого (7 діб) введення мілдронату в самиць діурез зменшився в 1,2 раза ($P<0,05$), у самців спостерігалось деяке підвищення діурезу, хоча різниця виявилася невірогідною (табл.). Концентрація іонів натрію в сечі самців зросла в 1,3 раза ($P<0,05$), його екскреція – в 1,7 раза ($P<0,05$) порівняно з контрольними щурами. У самиць концентрація іонів натрію в сечі мала тенденцію до збільшення порівняно з контроль-

Таблиця

**Особливості впливу мілдронату на функціональний стан нирок
у щурів різної статі ($\bar{x} \pm Sx$)**

Показники	Контроль		Мілдронат (50 мг/кг)	
	самці n=6	самиці n=6	самці n=6	самиці n=6
Діурез, мл/2 год/100,0	3,1±0,31	3,6±0,26	3,9±0,55	3,0±0,06 P1<0,05
Концентрація Na ⁺ у сечі, ммоль/л	0,57±0,028	0,42±0,018 P<0,001	0,73±0,034 P1<0,05	0,60±0,016 P2<0,05
Екскреція Na ⁺ з сечею, мкмоль/2 год	1,77±0,101	1,51±0,068 P<0,05	3,02±0,592 P1<0,05	1,79±0,06 P1<0,05
Концентрація K ⁺ у сечі, ммоль/л	5,5±0,167	8,0±0,501 P<0,001	7,8±0,722 P1<0,01	7,2±0,111
Екскреція K ⁺ з сечею, мкмоль/2 год	16,91±1,791	28,53±1,642 P<0,001	28,80±2,045 P1<0,01	21,45±0,315 P1<0,01 P2<0,05
Швидкість клубочкової фільтрації, мкл/хв	345,96±29,292	390,72±16,653	388,47±33,294	331,22±21,447
Концентрація креатиніну в сечі, ммоль/л	0,72±0,033	0,80±0,058	0,87±0,054 P1<0,05	0,90±0,026
Екскреція креатиніну, мкмоль/2 год	2,23±0,275	2,98±0,459	3,92±0,361	2,69±0,042 P2<0,05
Na ⁺ /K ⁺ коефіцієнт, од.	0,10±0,006	0,05±0,0006 P<0,001	0,10±0,013	0,08±0,002 P1<0,001
Концентрація білка у сечі, г/л	0,008±0,0018	0,019±0,0011 P<0,001	0,005±0,0009	0,018±0,0035 P2<0,05
Екскреція білка з сечею, мг/2 год	0,023±0,003	0,069±0,0084 P<0,001	0,021±0,005	0,054±0,010 P2<0,05

Примітка. P – вірогідність різниці між показниками контрольних тварин різної статі; P1 – вірогідність різниці між показниками контрольних та дослідних (мілдронат) тварин відповідної статі; P2 – вірогідність різниці між відповідними показниками у щурів різної статі за дії мілдронату

ними тваринами, однак, була в 1,2 раза нижчою (P<0,05), ніж у самців за дії мілдронату. Порівняно із самцями екскреція іонів натрію в самиць також зросла, однак значно менше (в 1,2 раза (P<0,05), ніж у самців.

У самців під впливом мілдронату концентрація іонів калію зросла в 1,4 раза (P<0,01), а його екскреція – в 1,7 раза (P<0,01). Хоча в самиць концентрація іонів калію в сечі не зазнала змін і суттєво не відрізнялася від такої в самців, екскреція цього іону під впливом мілдронату зменшилася в 1,3 раза (P<0,01), порівняно з контрольними тваринами (табл.). Натрій/калієвий коефіцієнт у самиць зріс в 1,6 раза (P<0,001), у той час як у самців не змінився. Вірогідних відмінностей швидкості клубочкової фільтрації як у контрольних тварин різної статі, так і за дії мілдронату не виявлено.

Концентрація білка в сечі самиць та його екскреція не зазнала змін, і подібно інтактним тваринам була значно вищою, ніж у самців (у 2,6 раза, (P<0,05).

Таким чином, проведене дослідження виявило статеві відмінності показників функціональної діяльності нирок у інтактних тварин, що позначи-

лося на ренальній дії мілдронату в самців і самиць щурів. Отримані дані можуть бути експериментальним обґрунтуванням для врахування їх при клінічному застосуванні препарату.

Висновки

1. В інтактних щурів-самиць нижча порівняно із самцями концентрація іонів натрію в сечі та його екскреція і вищі показники концентрації, екскреції іонів калію та білка.

2. Під впливом тривалого (7 діб) уведення мілдронату на тлі водного навантаження в самців збільшується натрійурез і калійурез; у самиць – зменшується діурез, екскреція іонів калію і незначно збільшується натрійурез.

Перспективи подальших досліджень. Для обґрунтування статевих особливостей нефротропної дії мілдронату доцільно провести дослідження особливостей фармакокінетики, біотрансформації та ролі статевих гормонів у дії препарату на організм.

Література

1. Барна О.М. Гендерна медицина: проєкція на серцево-судинну фармакотерапію / О.М. Бар-

- на // Ліки України. – 2008. – № 4 (140). – С. 165-171.
2. Безопасность лекарств. Руководство по фармаконадзору / Под ред. А.П. Викторова, В.И. Мальцева, Ю.Б. Белоусова. – К.: МОРИОН, 2007. – 240 с.
 3. Волков В.И. Гендерные и возрастные особенности ишемической болезни сердца / В.И. Волков, В.И. Страна // Здоровая Украина. – 2007. – Т. 12 (1). – С. 33-35.
 4. Дзерве В. Милдронат – надежный и проверенный препарат в лечении сердечно-сосудистых заболеваний / В. Дзерве // Милдронат эксклюзив. – 2010. – № 3. – С. 5-6.
 5. Доклінічні дослідження лікарських засобів (методичні рекомендації) / За ред. чл.-кор. АМН України О.В. Стефанова. – К.: Авіцена, 2001. – 528 с.
 6. Коваленко В.М. Серцево-судинні захворювання у жінок: підводна частина айсберга / В.М. Коваленко // Нова медицина. – 2005. – № 4. – С. 12-13.
 7. Курята А.В. Эффективность использования милдроната в комплексном лечении у хворих із хронічним захворюванням нирок I-II ступеня / А.В. Курята // Урологія. – 2006. – Т.10, № 4. – С. 10-15.
 8. Резников А. Гендерные аспекты фармакологии / А. Резников // Вісн. фармакол. та фармації. – 2009. – № 2. – С. 2-12.
 9. Рошупкин А.А. Лекарства и пол / А.А. Рошупкин // Укр. ж. екстремальної медицини ім. Г.О. Можаяєва. – 2008. – Т. 9, № 4. – С. 21-25.
 10. Рябов С.И. Функциональная нефрология / С.И. Рябов, Ю.В. Наточин. –СПб.: Лань, 1997. – 304 с.
 11. Anderson G.D. Gender differences in pharmacological response / G.D. Anderson // Int. Rev. Neurobiol. – 2008. – Vol. 83. – P. 1-10.
 12. Schwartz J.B. Gender – specific implications for cardiovascular medication use in the elderly optimizing therapy for older women / J.B. Schwartz // Cardiol. Rev. – 2003. – Vol. 11. – P. 275-298.

РОЛЬ ПОЛА ПРИ ИССЛЕДОВАНИИ ВЛИЯНИЯ МИЛДРОНАТА НА ФУНКЦИЮ ПОЧЕК

Ж.М. Гаїна, Р.Б. Косуба

Резюме. В работе изучены половые отличия функциональной деятельности почек у интактных крыс и под влиянием милдроната. Установлено, что у интактных крыс самок ниже концентрация ионов натрия в моче и его экскреция и выше показатели концентрации, экскреции ионов калия и белка. Под влиянием многократного (7 дней) введения милдроната на фоне водной нагрузки у самцов увеличивается натрийурез и калийурез; у самок уменьшается диурез и экскреция ионов калия и незначительно увеличивается натрийурез.

Ключевые слова: милдронат, функция почек, пол, крысы.

SEX FACTOR IN A STUDY OF THE MILDRONATE EFFECT ON THE RENAL FUNCTION

Zh.M. Haina, R.B. Kosuba

Abstract. The results of experimental studies of sex differences of the renal functional activity in intact rats and under the influence of mildronate have been studied. It has been established that in intact female rats the concentration of sodium ions in the urine and its excretion are lower and the indices of the concentration, excretion of potassium and protein are higher. Under the influence of a repeated (for 7 days) mildronate injection against a background of water load in males there occurs an elevation of natriuresis and kaliuresis; diuresis and excretion of potassium ions decrease and natriuresis increases slightly in females.

Key words: mildronate, renal function, gender, rat.

Bukovinian State Medical University (Chernivtsi, Ukraine)

Рецензент – проф. І.І. Заморський

Buk. Med. Herald. – 2012. – Vol. 16, № 3 (63), part 2. – P. 77-79

Надійшла до редакції 27.08.2012 року