

УДК 615.254:615.272

Т.И. Ермоленко, Д.А. Гордийчук, Е.В. Карнаух, Ю.Н. Онашко, Л.Т. Киричек

Харьковский национальный медицинский университет

МЕХАНИЗМ НЕФРОПРОТЕКТОРНОГО ДЕЙСТВИЯ НАТРИЕВОЙ СОЛИ ПОЛИ-2,5-ДИГИДРОКСИФЕНИЛЕН-4-ТИОСУЛЬФОКИСЛОТЫ

Представленные результаты свидетельствуют о восстановлении изученным препаратом нарушенной гентамицином выделительной функции почек у крыс, что связано с эпителиозащитным механизмом действия нового нефропротектора на функционально-структурные элементы почек (сравнительно с гентамицином).

Ключевые слова: фармакологическая нефропротекция, острая почечная недостаточность, моделирование, механизм действия нефропротектора.

Согласно данным литературы, эффективным нефропротекторным средством должен быть препарат с политропными эффектами, среди которых антигипоксический и антиоксидантный отражают его патогенетические свойства относительно механизма развития острой почечной недостаточности [1–3]. При этом важную роль играет и способность лекарственных препаратов оказывать непосредственное влияние на состояние почечного эпителия, участвующего в процессе канальцевой реабсорбции [4]. Анализ современных фармакологических возможностей [5–6] указывает на наиболее рациональное сочетание указанных свойств у натриевой соли поли-2,5-дигидроксифенилен-4-тиосульфокислоты (ПДТ-Na), который и был принят нами для изучения в качестве ренопротектора.

Целью работы явилось экспериментальное изучение нефропротекторных свойств ПДТ-Na на модели гентамициновой недостаточности почек.

Материал и методы. Опыты выполнены на 24 белых половозрелых беспородных крысах обоего пола массой 150–170 г с учетом требований международной и отечественной биоэтики (Страсбург, 1986; Киев, 2001), а также с соблюдением условий содержания животных с почечной патологией (стандартный питьевой и пищевой режим). Экспериментальные животные были разделены на четыре группы по шесть в каждой: 1-я – интактный контроль, 2-я – патология, 3-я – патология + ПДТ-Na, 4-я – патология+препарат сравнения.

ПДТ-Na («Олифен», Россия) – известный антигипоксикант, вводился внутрижелудочно один раз в сутки ежедневно в течение 14 дней в дозе 90 мг/кг, пересчитанной для крыс на основе рекомендуемой терапевтической дозы и видовой чувствительности к лекарствам [7]. Хофитол («Фитофарма», Франция) – препарат сравнения, растительный диуретик с гипоазотемическим действием, применяли в аналогичных условиях в дозе 1,36 мл/кг.

Модель гентамициновой нефропатии, приводящая к нарушению выделительной функции почек за счет угнетения клеточного метаболизма эпителия канальцев на основе избирательного накопления в них антибиотика, создавалась путем внутримышечного введения крысам 4%-ного раствора гентамицина сульфата (Галичфарм, Украина) в дозе 80 мг/кг 1 раз в сутки в течение 14 дней [4].

Для количественной оценки состояния выделительной функции почек определяли спонтанный суточный диурез, содержание в моче и в крови эндогенного креатинина (кинетический метод Яффе), мочевины (кинетический метод Urease-GLDH), общего белка в сыворотке крови (колориметрический биуретовый метод по реакции с сульфосалициловой кислотой) [8]. Полученные данные использовали для определения расчетным путем спонтанного минутного диуреза ($V_{\text{мин}}$), скорости клубочковой фильтрации (СКФ), канальцевой реабсорбции (RF), концентрационного коэффициента мочевины ($K_{\text{conc. ur}}$), клиренса мочевины (Cl_{ur}).

© Т.И. Ермоленко, Д.А. Гордийчук, Е.В. Карнаух и др., 2016

Цифровой материал обработали методом вариационной статистики по тесту t Стьюдента с поправкой Бонферони [9].

Результаты и их обсуждение. Двухнедельное введение гентамицина вызывает у крыс протеиновую нефропатию, о чем свидетельствует увеличение по сравнению с содержанием у интактных животных уровня белка в моче в 2,2 раза, креатинина в сыворотке крови на 40 % и мочевины в крови в 6 раз. Из данных, представленных в таблице, видно, что развитие гентамициновой ренопатии сопровождается также снижением суточного диуреза на 34 %, СКФ на 72 % и канальцевой реабсорбции на 2 % ($p < 0,05$). Появление протеинурии связано с нарушением концентрационной функции почек, процессов фильтрации и секреции из-за накопления гентамицина в эпителии коркового слоя почек, его связи с фосфоинозидами клеточных мембран в клубочках и проксимальных отделах канальцев почек, а также в связи с

угнетением активности Na^+ , K^+ -АТФазы, простагландинсинтетазы, дыхательных ферментов митохондрий.

Одновременное с гентамицином введение ПДТ-На на фоне экспериментальной нефропатии способствует увеличению диуреза в 1,6 раза сравнительно с группой патологии и даже превышает на 3 % уровень интактного контроля. При этом сравнительно с патологией снижается протеинурия, статистически достоверно повышается СКФ в 3,2 раза, не достигая на 12 % контрольного показателя, улучшается выведение продуктов азотистого обмена: количество креатинина и мочевины в моче увеличивается соответственно в 1,4 и 1,8 раза против данных патологии, превышая в 1,2 и 1,3 раза интактный фон. Отмеченные эффекты свидетельствуют о защитной активности ПДТ-На по отношению к выделительной функции почек, а ее восстановление на фоне гентамициновой недостаточности свидетельствует об эпителиозащитном нефро-

Влияние поли-2,5-дигидроксибензил-4-тиосульфокислоты на фильтрационно-выделительную функцию почек при гентамициновой нефропатии

| Показатель | Группы | | | |
|--|-----------------------------|------------------------------|----------------------------------|--------------------------------|
| | 1-я (интактный контроль) | 2-я (патология) | 3-я (патология+ ПДТ-На) | 4-я (патология+хофитол) |
| Суточный диурез, мл | 6,15±0,05 | 4,02±0,03* ¹ | 6,34±0,04* ^{1*2*3} | 8,06±0,05* ^{1*2} |
| Минутный диурез, мл/мин | 0,0043±0,00005 | 0,0028±0,00002* ¹ | 0,0044±0,00003* ^{1*2*3} | 0,0056±0,00004* ^{1*2} |
| Креатинин сыворотки крови, мкмоль/л | 69,57±4,56 | 97,58±4,54* ¹ | 71,93±5,1* ² | 79,42±4,54* ² |
| Креатинин мочи, мкмоль/л | 6903±394,0 | 4182±531,5* ¹ | 5907±831,6 | 4713±538,5* ¹ |
| СКФ, мл/мин | 0,43±0,035 | 0,12±0,022* ¹ | 0,38±0,012* ¹ | 0,33±0,020* ^{1*2} |
| Канальцевая реабсорбция, % | 98,98±0,085 | 97,34±0,242* ¹ | 98,65±0,219* ² | 98,25±0,156* ^{1*2} |
| Мочевина сыворотки крови, ммоль/л | 4,83±0,29 | 29,56±1,55* ¹ | 8,99±0,64* ^{1*2*3} | 17,94±1,56* ^{1*2} |
| Мочевина мочи, ммоль/л | 24,76±1,82 | 11,10±1,24* ¹ | 19,62±1,13* ^{2*3} | 13,00±0,58* ¹ |
| Концентрационный коэффициент мочевины, Ед. | 5,32±0,64 | 0,38±0,06* ¹ | 2,27±0,29* ^{1*2*3} | 0,77±0,02* ^{1*2} |
| Клиренс мочевины, ммоль/мин | 0,345±0,043 | 0,020±0,002* ¹ | 0,151±0,02* ^{1*2*3} | 0,057±0,009* ^{1*2} |
| Общий белок сыворотки крови, г/л | 67,20±0,49 | 59,43±2,13* ¹ | 66,47±0,99* ² | 60,87±2,09* ¹ |
| Общий белок мочи, г/л | 0,16±0,03 | 0,35±0,06* ¹ | 0,18±0,07 | 0,24±0,09 |

Примечание. $p < 0,05$; *¹ сравнительно с интактным контролем; *² сравнительно с патологией; *³ сравнительно с препаратом сравнения.

метаболическом механизме этого действия. Сопоставляя данные литературы о биохимических путях нефротоксического действия гентамицина [3, 10] и результаты наших опытов о нефропротекторном действии ПДТ-На, можно считать, что в его механизме имеет место повышение активности ферментов почек и энергообеспеченности их клеточных функций, которые лежат в основе активного транспорта белковых субстратов, отражаю-

щих состояние выделительной функции организма.

Выводы

1. Поли-2,5-дигидроксифенилен-4-тиосульфокислоты натриевая соль (90 мг/кг) обладает нефропротекторным действием.

2. Механизм нефрозащитной активности исследованного препарата связан с восстановлением активности функциональных элементов почек.

Литература

1. Николаев А.Ю. Возможности и перспективы нефропротекторной стратегии / А.Ю. Николаев // Терап. архив. – 2012. – № 6. – С. 77–80.
2. Национальные рекомендации. Хроническая болезнь почек: основные принципы скрининга, диагностики, профилактики и подходы к лечению / Клиническая нефрология. – 2012. – № 4. – С. 4–26.
3. Методи експериментального моделювання ураження нирок для фармакологічних досліджень : методичні рекомендації / С.Ю. Штриголь, В.М. Лісовий, І.А. Зупанець та ін. – Харків: НФаУ, 2009. – 48 с.
4. Гоженко А.И. Ренальные дисфункции у белых крыс после однократного введения гентамицина / А.И. Гоженко, Н.П. Владимирова, Е.А. Топор // Нефрология. – 2005. – Т. 9, № 4. – С. 75–79.
5. Штриголь С.Ю. Препарати з нефропротекторною дією: огляд фармацевтичного ринку України / Ю.С. Штриголь, С.М. Ролік, О.В. Товчига // Український біофармацевтичний журнал. – 2011. – № 2 (3). – С. 29–36.
6. Державний формуляр лікарських засобів. Вип. 7/ДП «Державний експертний центр МОЗ України»; ред. М.Л. Аряев, В.Г. Бабешко, Т.А. Бухтіарова та ін. – К., 2015. Розділ 12.3. Нефрологія, лікарські засоби 12.3.11.1. Антиоксиданти. 2.19.3. Антигіпоксантні засоби.
7. Рыболовлев Ю.Р. Дозирование веществ для млекопитающих по константе биологической активности / Ю.Р. Рыболовлев, Р.С. Рыболовлев // Журнал АМН СССР. – 1979. – Т. 247, № 6. – С. 1513–1516.
8. Доклінічні дослідження лікарських засобів: Методичні рекомендації / за ред. О.В. Стефанова. – К.: Авіценна, 2001. – 528 с.
9. Гланц С. Медико-биологическая статистика / С. Гланц. – Москва: Практика, 1999. – С. 105–107.
10. Єрмоленко Т.І. Вивчення впливу нового уролітичного засобу на основі сукцинатів на азотвидільну функцію нирок при нирковій недостатності у щурів / Т.І. Єрмоленко, І.А. Зупанець, С.К. Шебеко // Актуальні питання фармацевтичної науки та практики. – 2013. – № 1 (11). – С. 21–24.

Т.І. Єрмоленко, Д.О. Гордійчук, Е.В. Карнаух, Ю.М. Онашко, Л.Т. Киричок МЕХАНІЗМ НЕФРОПРОТЕКТОРНОЇ ДІЇ НАТРІЄВОЇ СОЛІ ПОЛІ-2,5-ДИГІДРОКСИФЕНІЛЕН-4-ТІОСУЛЬФОКИСЛОТИ

Одержані результати свідчать про відновлення вивченим препаратом порушеної гентаміцином видільної функції нирок у щурів, що пов'язано із епітеліозахисним механізмом дії нового нефропротектора на функціонально-структурні елементи нирок (порівняно із гентаміцином).

Ключові слова: фармакологічна нефропротекція, гостра ниркова недостатність, моделювання, механізм дії нефропротектора.

T.I. Iermolenko, D.O. Gordiychuk, E.V. Karnaukh, Yu.M. Onashko, L.T. Kirichok MECHANISM OF NEPHROPROTECTION OF ACTION SODIUM POLY-2,5-DIHYDROXYPHENILEN-4-THIOSULFATE ACID

The results indicate recovery studied drug gentamicin impaired renal excretory function in rats that related to epithelium protective mechanism of the new nephroprotector on functional and structural elements of the kidneys (comparing to gentamicin).

Key words: pharmacological nephroprotection, acute kidney insufficiency, modelation, mechanism of nefroprotection action.

Поступила 26.01.16