

Matviychuk O. P., Matviychuk A. V., Gladchenko O. M., Taran A. V. Experimental research of nephroprotective activity benophylline in myoglobinurical acute kidney injury in rats. *Journal of Education, Health and Sport*. 2017;7(4):774-786. eISSN 2391-8306. DOI <http://dx.doi.org/10.5281/zenodo.583153>
<http://ojs.ukw.edu.pl/index.php/johs/article/view/4477>
<https://pbn.nauka.gov.pl/sedno-webapp/works/819286>

The journal has had 7 points in Ministry of Science and Higher Education parametric evaluation. Part B item 1223 (26.01.2017).
1223 Journal of Education, Health and Sport eISSN 2391-8306 7

© The Author (s) 2017;

This article is published with open access at Licensee Open Journal Systems of Kazimierz Wielki University in Bydgoszcz, Poland
Open Access. This article is distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Noncommercial License which permits any noncommercial use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original author(s) and source are credited. This is an open access article licensed under the terms of the Creative Commons Attribution Non Commercial License (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/>) which permits unrestricted, non commercial use, distribution and reproduction in any medium, provided the work is properly cited.
This is an open access article licensed under the terms of the Creative Commons Attribution Non Commercial License (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/>) which permits unrestricted, non commercial use, distribution and reproduction in any medium, provided the work is properly cited.
The authors declare that there is no conflict of interests regarding the publication of this paper.
Received: 12.04.2017. Revised: 10.04.2017. Accepted: 25.04.2017.

EXPERIMENTAL RESEARCH OF NEPHROPROTECTIVE ACTIVITY BENOPHYLLINE IN MYOGLOBINURICAL ACUTE KIDNEY INJURY IN RATS

O. P. Matviychuk, A. V. Matviychuk, O. M. Gladchenko, A. V. Taran

National University of Pharmacy, Kharkiv, Ukraine

Abstract

The results in this article demonstrate of the dosage of the nephroprotective activity of the newly 7,8-substituted of theophylline are shown: 7-n-methylbenzyl-8-n-bromobenzylidenedrazinotheophylline (code name benofillin). Nephroprotective activity was supplemented by of acute renal failure, which was called one-time intramuscularly introduced to the thigh 50% water solution of glycerol. Blowing a benofillin on the function of kidneys in rats were given to the minds of the water load. Evaluation of excretory function of kidneys held for the showers of diuresis, glomerular filtration rate, creatinine concentrations, relative reabsorption of water, excretion of potassium and calcium ions, protein content in the urine and it excretion, filtration charge and reabsorption of sodium ions.

The result of the dosage was shown that when therapeutic and preventive application of benofillin the quantity of diuresis increased on 1/9 times in comparison with the pathologies. Under the action of benofillin a decrease in the level of urea in blood serum in 1/5 times. The level of creatinin in blood serum slightly increased (1.1 times compared with pathology). The level of contents of urea and creatinine in urine increased in 2.3 and 2.2 times respectively, excretion of these substances by the kidneys has grown 4.6 times that 5 times respectively, which indicates about improvement of the excretory function of the kidneys. The analysis of changes in biochemical indicators in blood and urine in rats demonstrate, hat in the treatment-and-

prophylactic use of benofillin the basic parameters of the visible function of kidneys are normalized.

On the background of the treatment-and-prophylactic use of benofillin glomerular filtration rate and tubular reabsorption were increased in 4.7 and 1.1 times respectively compared with pathology. The level of sodium in blood serum not changes respectively with control pathology and intact control. The level of sodium in urine decreased in 2.4 times compared with control pathology. Filtration charge and relative reabsorption increased in 7 times each of one decreased in control pathology, relative reabsorption increased in 1.2 times, sodium excretion was has not changed. When applying benofillin the level of protein in the urine was identical to the control.

The conducted studies showed the presence of nephroprotective activity in benofillin, what is expressed in decreasing of proteinuria, excretion of sodium in the urine and retention hyperaemia, increased glomerular filtration rate and diuresis, normalization of acid-forming function of the kidneys.

Key words: acute renal failure, nephroprotective activity, diuresis, urea, creatinine, proteinuria, benofillin.

ДОСЛІДЖЕННЯ НЕФРОПРОТЕКТОРНОЇ ДІЇ БЕНОФІЛІНУ НА МОДЕЛІ ГЛІЦЕРОЛОВОЇ ГОСТРОЇ НИРКОВОЇ НЕДОСТАТНОСТІ В ДОСЛІДАХ НА ЩУРАХ

О. П. Матвійчук, А. В. Матвійчук, О. М. Гладченко, А. В. Таран

Національний фармацевтичний університет, Харків. Україна

Реферат

В даній роботі приведені результати дослідження нефропротекторної дії нової хімічної сполуки серед похідних 7,8-дизаміщених теофіліну: 7-*n*-метилбензил-8-*n*-бромобензиліденгідразинотеофілін (умовна назва «бенофілін»).

Нефропротекторну активність досліджували на моделі гострого пошкодження нирок, яке викликали одноразовим внутрішньом'язовим введенням щурам 50% водного розчину гліцеролу. Вплив бенофіліну на функцію нирок у щурів досліджували за умов водного навантаження, яке створювали шляхом внутрішньошлункового введення води. Оцінку видільної функції нирок проводили за показниками діурезу, швидкості

клубочкової фільтрації (ШКФ), концентрації креатиніну в плазмі крові, відносної реабсорбції води, екскреції іонів калію та натрію, вмісту білка в сечі та його екскреції, фільтраційного заряду та реабсорбції іонів натрію.

Результати дослідження показали, що при профілактично-лікувальному застосуванні бенофіліну діурез підвищився в 1,9 разу в порівнянні з контрольною патологією та наближався до рівня інтактного контролю. Під впливом бенофіліну було зафіксовано зменшення рівня сечовини в сироватці крові в 1,5 рази. Рівень креатиніну в сироватці крові дещо збільшився (в 1,1 разу порівняно з нелікованою патологією). Рівні вмісту сечовини та креатиніну в сечі підвищилися в 2,3 та 2,2 рази відповідно, екскреція цих речовин нирками зросла в 4,6 та 5 разів відповідно, що свідчить про покращення видільної функції нирок. Аналіз змін біохімічних показників в крові та сечі тварин даної групи дозволяє припустити, що за профілактично-лікувального режиму введення бенофіліну нормалізувались основні параметри видільної функції нирок, вірогідно зменшуючи ретенційну азотемію, що виникла на тлі гострого пошкодження нирок, викликаного введенням гліцеролу.

На фоні лікувально-профілактичного застосування бенофіліну ШКФ та каналцева реабсорбція збільшились в 4,7 та 1,1 разу відповідно у порівнянні з нелікованою патологією. Рівень натрію в сироватці крові не змінився відносно контрольної патології та інтактного контролю. Вміст натрію в сечі знизився в 2,4 разу в порівнянні з контрольною патологією та був незначно вищим за даний показник в групі інтактного контролю. Фільтрація та абсолютна реабсорбція збільшилися в 7 разів кожна, в порівнянні з контрольною патологією, відносна реабсорбція зросла в 1,2 рази, екскреція натрію залишалась без змін. В результаті застосування бенофіліну рівень білка в сечі досяг рівня інтактного контролю.

Проведені дослідження показали наявність у бенофіліна нефропротекторних властивостей, що виражається у зниженні протеїнурії, натрійурезу і ретенційної гіперазотемії, підвищенні ШКФ і діурезу, нормалізації кислоторегулювальної функції нирок.

Ключові слова: гостра ниркова недостатність, нефропротекторна активність, діурез, сечовина, креатинін, протеїнурія, бенофілін.

ИССЛЕДОВАНИЯ НЕФРОПРОТЕКТОРНОГО ДЕЙСТВИЯ БЕНОФИЛИНА НА МОДЕЛИ ГЛИЦЕРОЛОВОЙ ОСТРОЙ ПОЧЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ В ИССЛЕДОВАНИЯХ НА КРЫСАХ

О. П. Матвийчук, А. В. Матвийчук, О. М. Гладченко, А. В. Таран

Национальный фармацевтический университет, Харьков. Украина

Реферат

В данной работе приведены результаты исследования нефропротекторного действия нового химического соединения среди производных 7,8-дизамещенных теофиллина: 7-п-метилбензил-8-п-бромобензилиденгидразинотеофиллин (условное название бенофиллин).

Нефропротекторную активность исследовали на модели острого повреждения почек, которое вызвали одноразовым внутримышечным введением крысам 50% водного раствора глицерина. Влияние бенофиллина на функцию почек у крыс исследовали в условиях водной нагрузки, которую создавали путем внутрижелудочного введения воды. Оценку выделительной функции почек проводили по показателям диуреза, скорости клубочковой фильтрации, концентрации креатинина в плазме крови, относительной реабсорбции воды, экскреции ионов калия и натрия, содержания белка в моче и его экскреции, фильтрационного заряда и реабсорбции ионов натрия.

Результаты исследования показали, что при лечебно-профилактическом применении бенофиллина диурез повысился в 1,9 раза по сравнению с контрольной патологией и приближался к уровню интактного контроля. Под влиянием бенофиллина было зафиксировано уменьшение уровня мочевины в сыворотке крови в 1,5 раза. Уровень креатинина в сыворотке крови несколько увеличился (в 1,1 раза по сравнению с контрольной патологией). Уровни содержания мочевины и креатинина в моче повысились в 2,3 и 2,2 раза соответственно, экскреция этих веществ почками выросла в 4,6 и 5 раз соответственно, что свидетельствует об улучшении выделительной функции почек. Анализ изменений биохимических показателей в крови и моче животных данной группы позволяет предположить, что при лечебно-профилактическом режиме введения бенофиллина нормализовались основные параметры выделительной функции почек, вероятно уменьшая ретенционную азотемию, возникшей на фоне глицеролового повреждения почек.

На фоне лечебно-профилактического применения бенофиллина скорость клубочковой фильтрации (СКФ) и канальцевая реабсорбция увеличились в 4,7 и 1,1 раза соответственно по сравнению с контрольной патологией. Уровень натрия в сыворотке крови не изменился относительно контрольной патологии и интактного контроля. Уровень содержания натрия в моче снизился в 2,4 раза по сравнению с контрольной патологией и был незначительно выше данного показателя в группе интактного контроля. Фильтрация и абсолютная реабсорбция увеличились в 7 раз каждая по сравнению с контрольной патологией, относительная реабсорбция выросла в 1,2 раза, экскреция натрия оставалась без изменений. В результате применения бенофиллина уровень белка в моче достигал уровня интактного контроля.

Проведенные исследования показали наличие у бенофиллина нефропротекторных свойств, которые выражаются в снижении протеинурии, натрийуреза и ретенционной гиперазотемии, повышении СКФ и диуреза, нормализации кислоторегулирующей функции почек.

Ключевые слова: острая почечная недостаточность, нефропротекторная активность, диурез, мочевины, креатинин, протеинурия, бенофиллин.

Вступ. Внутрішньом'язове введення щурам розчину гліцеролу відтворює синдром розчавлювання тканин та визиває гостре пошкодження нирок (ГПН). Причинами виникнення нефротоксичного ГПН є рабдоміоліз та внутрішньосудинний гемоліз. Важливими чинниками патогенезу є ішемія нирок, зменшення ниркового кровотоку, які обумовлені гіповолемією та активацією вазоконстрикторних факторів у нирці. Падіння ШКФ також пов'язане зі збільшенням внутрішньоканальцевого тиску за умов преципітації міоглобіну й спазму аферентної артеріоли при больових впливах, що підтримується вазоконстрикторними гормонами. Дана модель характеризується коротким оліго-ануричним періодом. Поліурична стадія в умовах спонтанного діурезу виявляється вже на другий день і є досить тривалою. При цьому велике значення мають порушення про-антиоксидантного статусу

Матеріали і методи. Міоглобінуричне гостре пошкодження нирок викликали одноразовим внутрішньом'язовим введенням щурам 50% водного розчину гліцеролу з розрахунку 10 мл на кг маси тіла у м'язи задніх лапок одноразово, розділяючи усю дозу порівну між кінцівками.

Майже половину випадків виникнення ГПН у тварин на моделі міоглобінового ураження нирок становлять тяжкі травматичні ушкодження, включаючи crush-синдром. В

результаті стиснення скелетних м'язів та гострого некрозу міоцитів відбувається виділення внутрішньоклітинних складових в системний кровотік, серед яких чільне місце за травмуючим впливом займає міоглобін, який, фільтруючись у клубочках, призводить до прямого токсичного ураження та обструкції каналців, викликаючи порушення функції нирок

Вплив бенофіліну на функцію нирок у щурів досліджували за умов водного навантаження, яке створювали шляхом внутрішньошлункового введення питної води кімнатної температури в об'ємі 5 % від маси тіла, після чого збирали сечу протягом 2 год. Тварин виводили з експерименту шляхом декапітації під тіопенталовим (80 мг/кг) наркозом, дотримуючись положень «Європейської конвенції із захисту хребетних тварин, яких використовують в експериментальних та інших наукових цілях». Матеріалами дослідження були сироватка крові, сеча, гомогенат та тканини нирки. У щурів після декапітації проводили забір крові, яку центрифугували при 3000 об/хв. Нирки вилучали одразу після евтаназії та заморожували при -24°C . Після розморожування проводили гомогенізацію тканин у скляному гомогенізаторі під візуальним контролем: 500 мг тканини в 4,5 мл 0,05 М Тріс-НСІ буфера (рН-7,4).

Оцінку видільної функції нирок проводили за показниками діурезу, ШКФ, концентрації креатиніну в плазмі крові, відносної реабсорбції води, екскреції іонів калію та натрію, вмісту білка в сечі та його екскреції, фільтраційного заряду та реабсорбції іонів натрію (проксимальна та дистальна). Показники функціонування нирок розраховували за формулами, описаними в роботах Ю.В. Наточина [39] та О.Т. Шюк.

Визначення концентрації креатиніну в сечі здійснювали за Фоліним. Визначення концентрації креатиніну в плазмі крові виконували фотоколо-риметрично. Принципи методів базуються на здатності креатиніну реагувати з пікриновою кислотою в лужному середовищі з утворенням забарвлених сполук (реакція Яффе). Вміст білка у сечі визначали сульфосаліциловим методом Міхеєва А.І. Стан процесів ПОЛ оцінювали за вмістом продуктів, що реагують з ТБК (тіобарбітуровою кислотою (ТБК-РП) у сироватці крові та гомогенаті нирок. Стан антиоксидантної системи оцінювали за активністю каталази (КТ) у сироватці крові та гомогенаті нирок та вмістом відновленого глутатіону (у гомогенаті нирок).

Визначення вмісту ТБК-РП визначали спектрофотометрично за реакцією з 2-тіобарбітуровою кислотою (ТБК). Принцип методу полягає у здатності ТБК вступати в реакцію з ліпопероксидами, амінокислотами, вуглеводами, основним продуктом цієї взаємодії є ТБК-РП. При цьому концентрацію ТБК-РП виражали в мкмоль/г або мкмоль/л. *Визначення активності каталази (КТ)* визначали за методом М.А. Корлюк зі співав.

Рівень відновленого глутатіону (GSH) визначали спектрофотометрично у реакції з реактивом Елмана за методом Beutler. В якості препарату порівняння застосовували комплексний рослинний препарат з нефропротекторною активністю Канефрон Н виробництва Віоногіса (Германія) в дозі 20 мг/кг (доза вирахована з урахуванням коефіцієнта видової чутливості для щурів).

Результати дослідження. Введення гліцеролу тваринам призвело до виникнення ГПН та важкого порушення функціонального стану нирок. У нелікованих тварин відзначали зменшення здатності до виведення водного навантаження, падіння ШКФ, підвищення вмісту креатиніну в плазмі крові, протеїнурію, ацидифікацію сечі, підвищений натрійурез та гіперкаліємію.

У тварин з групи модельної патології вже на 1 добу після введення розчину гліцеролу спостерігали ознаки олігоуричної стадії ГНН (табл. 1): величина діурезу зменшилася в 2 рази у порівнянні з інтактним контролем. Спостерігалось підвищення рівня сечовини та креатиніну в сироватці крові в 1,5 та 1,8 разу відповідно. Одночасно з цим вміст зазначених показників в сечі суттєво знижувався в 4,2 та 2,5 разу відповідно. Екскреція сечовини та креатиніну у тварин в групі контрольної патології знизилась у 8,7 та 6 разів відповідно порівняно з інтактним контролем, що свідчить про значне порушення діяльності нирок в результаті ГПН. Усі наведені зміни були статистично значущими щодо інтактного контролю. Аналіз отриманих даних дозволив зробити висновок про розвиток виразної ретенційної азотемії внаслідок гострого пошкодження нирок викликаного введенням розчину гліцеролу.

За профілактично-лікувального застосування бенофіліну діурез підвищився в 1,9 разу в порівнянні з контрольною патологією та наближався до рівня інтактного контролю. В цій групі було зафіксовано зменшення рівня сечовини в сироватці крові в 1,5 рази. Рівень креатиніну в сироватці крові дещо збільшився (в 1,1 разу порівняно з нелікованою патологією). Рівні вмісту сечовини та креатиніну в сечі підвищилися в 2,3 та 2,2 разу відповідно, екскреція цих речовин нирками зросла в 4,6 та 5 разів відповідно, що свідчить про покращення видільної функції нирок. Аналіз змін біохімічних показників в крові та сечі тварин даної групи дозволяє припустити, що за профілактично-лікувального режиму введення бенофіліну нормалізувались основні параметри видільної функції нирок, вірогідно зменшуючи ретенційну азотемію, що виникла на тлі гліцеролової ГНН.

При застосуванні препарату порівняння канефрону діурез збільшився в 1,8 разу порівняно з контрольною патологією, але був дещо нижчим за цей показник в групі застосування бенофіліну. Рівень вмісту сечовини в сироватці крові зменшився в 1,3 разу, натомість вміст креатиніну зріс в 1,6 разу порівняно з нелікованою патологією. Рівні

екскреції сечовини та креатиніну під дією канефрону зросли в 3,5 та 4 разу відповідно відносно контрольної патології. За показниками величини діурезу, рівнів екскреції сечовини та креатиніну препарат порівняння канефрон дещо поступався досліджуваному бенофіліну.

В результаті виникнення ГПН у тварин з групи контрольної патології спостерігалось зниження ШКФ в 8,7 разу у порівнянні з інтактним контролем. Канальцева реабсорбція знизилась в 1,1 разу (табл. 2). Рівень вмісту натрію в сироватці крові суттєво не змінювався відносно показників інтактного контролю. Рівень натрію в сечі зріс у 2,5 разу у порівнянні з інтактним контролем. Показник екскреції натрію достовірно не змінювався у всіх 4 групах. Фільтраційний заряд та абсолютна реабсорбція зменшилися в 12 разів, відносна реабсорбція не змінилась у порівнянні з інтактним контролем.

На фоні лікувально-профілактичного застосування бенофіліну ШКФ та канальцева реабсорбція збільшилися в 4,7 та 1,1 разу відповідно у порівнянні з нелікованою патологією. Рівень натрію в сироватці крові не змінився відносно контрольної патології та інтактного контролю. Вміст натрію в сечі знизився в 2,4 разу в порівнянні з контрольною патологією та був незначно вищим за даний показник в групі інтактного контролю. Фільтраційний заряд та абсолютна реабсорбція збільшилися в 7 разів кожен в порівнянні з контрольною патологією, відносна реабсорбція зросла в 1,2 разу, екскреція натрію залишалась без змін.

Препарат порівняння канефрон дещо поступався за дією бенофіліну, збільшуючи ШКФ та канальцеву реабсорбцію в 2 та 1,04 разу у порівнянні з контрольною патологією. Вміст натрію в сечі зменшився в 2,1 разу у порівнянні з нелікованою патологією. Показники фільтраційного заряду іонів Na^+ та абсолютної реабсорбції зросли в 3 рази відносно контрольної патології, відносна реабсорбція підвищилася в 1,1 рази.

Вплив курсового введення бенофіліну на вміст сечовини та креатиніну у сироватці та сечі та видільну функцію нирок щурів умови ГПН у щурів (водний діурез) n = 9

Групи тварин	Діурез, мл/100г хв	Сечовина, ммоль/л		Екскреція U ммоль/л*хв	Креатинін, ммоль/л		Екскреція Cr
		у сироватці	у сечі		у сироватці	у сечі	
Інтактний контроль	0,022±0,001	5,41±0,60	131,37±18,58	2,88±0,34	0,08±0,01	2,63±0,37	0,06±0,01
Контрольна патологія	0,011±0,001*	8,04±0,64	31,37±6,20*	0,33±0,09*	0,14±0,02*	1,05±0,09*	0,01±0,00*
Бенофілін, 35 мг/кг	0,021±0,001**	5,48±0,53**	72,27±9,05 */**	1,51±0,24 */**	0,16±0,03**	2,30±0,12*	0,05±0,00**
Канефрон, 20 мг/кг	0,019±0,002**	6,33±0,92	64,71±9,17 */**	1,16±0,13 */**	0,22±0,02**	2,17±0,12 */**	0,04±0,00**

Примітки:

1. * – відмінності статистично значущі щодо інтактного контролю, $p < 0,05$;
2. ** – відмінності статистично значущі щодо контрольної патології, $p < 0,05$;
3. # – відмінності статистично значущі щодо ПП, $p < 0,05$;
4. n – кількість тварин у групі.

Таблиця 2

Ренальні ефекти бенофіліна у щурів за умови ГНН (водний діурез, n = 9)

Групи тварин	Клубочкова фільтрація (Φ)	Канальцева реабсорбція (R%)	Натрій сироватці ммоль/л	Na сечі ммоль/л	Фільтраційний заряд FFNa=Na сиров*Φ/1000	Екскреція Na E Na= Na сечі*D ml/s	Абсолютна реабсорб Na RFNa=FFNa-EFNa	Відносна реабсорб Na Rna=RFNa/FFNa* 100
Інтактний контроль	0,87±0,16	97,07±0,44	135,65±4,93	8,10±0,73	0,12±0,03	0,18±0,01	0,12±0,03	98,43±0,37
Контрольна патологія	0,10±0,02*	86,09±1,67*	141,58±4,90	20,54±1,24*	0,01±0,00*	0,24±0,03	0,01±0,00*	82,79±2,59
Бенофілін, 35 мг/кг	0,47±0,20*	92,54±1,46 */**	133,58±6,11	8,67±0,82**	0,07±0,03*	0,18±0,02	0,07±0,03*	96,26±0,54 **
Канефрон, 20 мг/кг	0,20±0,03*	89,59±1,06*	138,69±4,37	9,87±0,76**	0,03±0,00*	0,18±0,01	0,03±0,00*	93,51±1,03 **

Примітки:

1. * – відмінності статистично значущі щодо інтактного контролю, p<0,05;
2. ** – відмінності статистично значущі щодо контрольної патології, p<0,05;
3. n – кількість тварин у групі.

В результаті міоглобінового ураження нирок, у тварин в групі контрольної патології спостерігалось підвищення протеїнурії: вміст білку в сечі збільшився в 1,7 разу в порівнянні з показником інтактних тварин. Загальний білок сироватки крові та екскреція білка не змінилися та були на рівні інтактних тварин.

В результаті застосування бенофіліну рівень білку в сечі досяг рівня інтактного контролю.

Референс-препарат канефрон знижував вміст білку в сечі в 1,4 разу в порівнянні з контрольною патологією, але вміст білку в сечі тварин при лікуванні референс-препаратом був дещо вищим за показник в групі застосування бенофіліну.

Таблиця 3

Вплив курсового введення бенофіліну на вміст у сечі та екскрецію білку за умови ГПН у щурів (водний діурез, n = 9)

Групи тварин	Загальний білок сироватки, г/л	Білок в сечі	Екскреція білка
Інтактний контроль	66,41±3,09	0,06±0,01	0,17±0,02
Контрольна патологія	71,17±1,86	0,10±0,01*	0,14±0,02
Бенофілін, 35 мг/кг	68,42±1,35	0,06±0,00**	0,15±0,01
Канефрон, 20 мг/кг	71,93±1,22	0,07±0,00**	0,16±0,02

Примітки:

1. * – відмінності статистично значущі щодо інтактного контролю, $p < 0,05$;
2. ** – відмінності статистично значущі щодо контрольної патології, $p < 0,05$;
3. n – кількість тварин у групі.

Висновки. При ГПН, викликаному внутрішньом'язевим введенням гліцерилу, лікувально-профілактичне використання бенофіліну проявляє нефропротекторні властивості вже на 1 добу патологічного процесу, що виражається у зниженні протеїнурії, натрійурезу і ретенційної гіперазотемії, підвищенні ШКФ і діурезу, нормалізації кислоторегулювальної функції нирок. За більшістю показників бенофілін не поступався у ефективності препарату порівняння канефрону, а за окремими даними – (підвищення діурезу, ШКФ, вміст білка у сечі) – перевищує дію референс-препарату.

Література

1. Методи експериментального моделювання ураження нирок при фармакологічних дослідженнях: метод. реком. ДФУ України / С.Ю. Штриголь, В.М. Лісовий, І.А. Зупанець та ін. – К., 2009. – С. 9-10.

2. Animal models of acute renal failure / A.P. Singh, A. Muthuraman, A.S. Jaggi et al. // *Pharmacological Reports*. – 2012. – № 64. – P. 31-44. .
3. Мерзон А.К. Сравнительная оценка методов химической индикации креатинина / А.К. Мерзон, О.Т. Титаренко, Е.К. Андреева // *Лабораторное дело*. – 1970. – № 7. – С. 416-418.
4. Рябов С.И. Функциональная нефрология / С.И. Рябов, Ю.В. Наточин. – СПб.: Лань, 1997. – 304 с.
5. Арутюнян А.В. Методы оценки свободнорадикального окисления и антиоксидантной системы организма: метод. реком. / А.В. Арутюнян, Е.Е. Дубинина, Н.Н. Зыбина. – СПб.: ИКФ «Фолиант», 2000. – 104 с.
6. Стальная И.Д. Метод определения малонового диальдегида с помощью тиобарбитуровой кислоты / И.Д. Стальная, Т.Г. Гаришвили // *Современные методы в биохимии* / ред. В.Н. Орехович. – М.: Медицина, 1977. – С. 66-68.
7. Метод определения активности каталазы / М.А. Королюк, Л.И. Иванова, И.Г. Майорова, В.Е. Токарев // *Лабораторное дело*. – 1988. – № 1. – С. 16-19.
8. Beutler E.D., Duron O, Kelly BM. Improved method for the determination of blood glutathione. *J Lab Clin Med.*–1963.– V.61, № 5.– P. 882 – 888

References

1. Methods of experimental modeling of kidney damage when pharmacological studies: method. recom. SPU Ukraine / S.Yu. Shtryhol, V.M. Lisovoy, I.A. Zupanets etc. . – К., 2009. – С. 9-10.
2. Animal models of acute renal failure / A.P. Singh, A. Muthuraman, A.S. Jaggi et al. // *Pharmacological Reports*. – 2012. – № 64. – P. 31-44. .
3. Merzon A.K. Comparative evaluation of methods of chemical indication creatinine / A.K. Merzon, O.T. Titarenko, E.K. Andreeva // *Laboratory case*. – 1970. – № 7. – P. 416-418. ,
4. Ryabov S.I. Functional Nephrology / S.I. Ryabov, Yu.V. Natochin.– SPb.: Lan, 1997. – 304 p.
5. Arutyunyan A.V. Methods for assessing free radical oxidation and the body's antioxidant system: a method. The river. / A.V. Arutyunyan, E.E. Dubinina, N.N. Zybina. – SPb.: IKF «Foliant», 2000. – 104 p.
6. Stalnaya I.D. Method for the determination of malonic dialdehyde with thio-barbituric acid / I.D. Stalnaya, TG Garishvili // *Modern methods in biochemistry* / ed. V.N. Orekhovich. - M .: Medicine, 1977. – P. 66-68.
7. Method for the determination of catalase activity / М.А. Koroluk, L.I. Ivanova, I.G. Majorova, V.E. Tokarev // *Laboratornoe delo*. – 1988. – № 1. – H. 16-19.

8. Beutler E.D., Duron O, Kelly BM. Improved method for the determination of blood glutathione. J Lab Clin Med.—1963.— V.61, № 5.— P. 882 – 888