Рекомендована д.м.н., професором А.І.Березняковою

УДК 615.254

РЕНАЛЬНІ ЕФЕКТИ МЕКСИДОЛУ ЗА УМОВ СПОНТАННОГО СЕЧОВИДІЛЕННЯ ТА ВОДНОГО ДІУРЕЗУ

Н.Г.Аракелян, С.Ю.Штриголь

Національний фармацевтичний університет

У дослідах на щурах встановлено вплив однократного введення мексидолу (100 мг/кг) на показники видільної функції нирок. В умовах спонтанного сечовиділення препарат, що досліджується, зменшує діурез та екскрецію натрію і калію за рахунок канальцевого механізму (посилення реабсорбції), не впливаючи на споживання води. На відміну від цих результатів у тесті з водним навантаженням мексидол істотно не впливає на стан видільної функції нирок, проявляє тенденцію до діуретичної дії.

Мексидол (2-етил-6-метил-3-оксипіридину сукцинат) — один із перспективних антиоксидантів та мембранопротекторів з багатогранним механізмом дії. Препарат є нетоксичним, добре переноситься, застосовується при ішемічному та геморагічному інсульті, дисциркуляторній енцефалопатії, когнітивних розладах, невротичних та неврозоподібних порушеннях, шоку різної етіології, отруєнні алкоголем і нейролептиками, гострому панкреатиті і перитоніті.

Пероксидне окиснення ліпідів і пов'язані з ним структурно-функціональні порушення клітинних мембран залучені у патогенез великої кількості захворювань, включаючи ниркову недостатність, при якій показані антиоксиданти [6-13]. У зв'язку з цим можлива сфера застосування мексидолу може бути більш широкою. Але при гострій ниркові недостатності (ГНН) він протипоказаний. Очевидно, це пояснюється ризиком кумуляції препарату, що перетворюється на кон'юговані метаболіти і виділяється із сечею як у вигляді глюкуронопохідних, так і у вільному вигляді [4, 5]. Водночас ренальні ефекти мексидолу недостатньо досліджені, а на моделі етиленгліколевої ГНН встановлені його захисні властивості, що проявляються в зниженні летальності тварин з 100% у контролі до 79% [1].

Мета нашого дослідження — з'ясувати вплив мексидолу на видільну функцію нирок в умовах спонтанного сечовиділення й у навантажувальному тесті, при яких режим функціонування нирок і стан регуляторних механізмів різняться.

Матеріали та методи

Досліди виконані на 14 безпородних щурах-самцях масою 200-250 г. Проведено 2 серії експериментів, перед початком яких тварин адаптували до знаходження в обмінних клітках. У першій серії ренальні ефекти мексидолу вивчали в умовах спонтанного сечовиділення на 8 тваринах. Щурів розташовували в обмінні клітки [2] на 24 години. Визначали діурез і споживання води в умовах вільного доступу — питну активність, розраховували ефективність ниркової екскреції випитої рідини як відношення діурезу до кількості випитої води — відносний діурез. У другій серії дослідів (навантажувальний тест) шістьом щурам уводили через зонд у шлунок водопровідну воду (3% від маси тіла), розташовували їх в обмінні клітки і збирали сечу протягом 2 годин. Попередні досліди показали, що тварини за цей час виводили не менше 50% водного навантаження. У пробах сечі вимірювали концентрацію креатиніну (реакція Яффе), натрію і калію (полум'яна фотометрія), розраховували їх екскрецію. За екскрецією креатиніну судили про швидкість клубочкової фільтрації, оскільки його рівень у крові в тих самих тварин залишався стабільним. У контрольних дослідах кожної серії визначали вихідний стан видільної функції нирок, уводячи тваринам внутрішньоочеревинно 0,5 мл ізотонічного розчину натрію хлориду перед розташуванням в обмінні клітки. Через день у ті ж часи аналізували ренальні ефекти мексидолу (100 мл/кг внутрішньоочеревинно).

Статистичну значимість розходжень показників до та після введення мексидолу визначали за непараметричним парним критерієм Т Вілкоксона [3]. Для оцінки зв'язку окремих показників застосовували кореляційний аналіз.

Результати та їх обговорення

В умовах спонтанного сечовиділення (табл. 1) мексидол не змінив рівень споживання води, однак вірогідно зменшив діурез і, відповідно, інтенсивність виведення випитої рідини через нирки. Значно знизилися натрій- і калійурез. Зменшення видільної функції нирок обумовлено тільки канальцевим механізмом, тобто посиленням реабсорбції, оскільки екскреція креатиніну — маркера

Таблиця 1

Вплив мексидолу (100 мг/кг) на споживання рідини і показники видільної функції нирок у щурів в умовах спонтанного сечовиділення за добу, M±m (n=8)

Показники	Контроль	Мексидол	Зміни, %
Питна активність, мл/100 г	3,58±0,86	3,60±0,64	+0,5
Діурез, мл/100 г	2,06±0,42	1,72±0,37*	— 16,5
Відносний діурез, %	79,3±18,1	52,10±5,44**	— 27,2
Екскреція, мкмоль/100 г:			
— креатиніну	35,5±2,73	36,30±3,65	+2,2
— натрію	337±70,7	74,70±13,6*	— 77,8
— калію	512±71,8	211,0±14,2**	— 58,8
Натрій-калієвий коефіцієнт сечі	0,65±0,12	0,35±0,06*	— 46,2

Примітка. Статистично значимі розходження: * — p<0,05; ** — p<0,02.

клубочкової фільтрації залишалася незмінною. Враховуючи значне (майже дворазове) зменшення натрій-калієвого коефіцієнта сечі, слід зазначити, що під впливом мексидолу відбувалося посилення мінералокортикоїдного контролю канальцевої реабсорбції.

І в контролі, і на тлі мексидолу між діурезом і концентрацією креатиніну в сечі існував значний негативний зв'язок (коефіцієнт кореляції становив відповідно — 0,88 і — 0,79, p<0,05), що характеризує нормальний стан концентраційної функції нирок. Крім того, мексидол збільшував силу негативного зв'язку між діурезом і концентрацією в сечі натрію, а особливо калію. Діурез як у контролі, так і в умовах дії препарату позитивно корелював з екскрецією креатиніну — маркером клубочкової фільтрації (коефіцієнти кореляції відповідно 0,81 і 0,87, p<0,05). Під впливом мексидолу з'являвся сильний позитивний зв'язок між кількістю випитої води та діурезом (r=0,93, p<0,05, тоді як у контролі зв'язок виражений більш слабко, r=0,46). Але негативний зв'язок між споживанням води та екскрецією натрію (r=-0,79, p<0,05) досліджуваний препарат зменшував (r=-0,50).

У навантажувальному тесті (табл. 2) мексидол, на відміну від спонтанного сечовиділення, не викликав пригнічення видільної функції нирок. Більше того, проявлялася тенденція до збільшення діурезу, що не досягла статистично значимого рівня, та інтенсивності виведення водного навантаження та натрійурезу (але не калійурезу). Натрій-калієвий коефіцієнт сечі за цих умов не тільки не знижувався, але виявляв тенденцію до збільшення, тобто вплив альдостерону на нирки не підсилювався.

Кореляційний аналіз показав, що мексидол в умовах водного діурезу сприяє посиленню негативного зв'язку між діурезом і концентрацією в сечі креатиніну, натрію і калію (у контролі коефіцієнти кореляції становили відповідно -0,65; -0,57 і -0,65, на тлі мексидолу -0,99; -0,60; -0,91). На відміну від спонтанного сечовиділення позитивний зв'язок між діурезом та екскрецією креатиніну в контролі був виражений значно слабше (r=0,36), а під впливом мексидолу він трансформувався в негативний (r=-0,69).

Отже, отримані результати свідчать, що при спонтанному сечовиділенні мексидол зменшує ниркову екскрецію води, натрію і калію внаслідок посилення канальцевої реабсорбції, не впливаючи при цьому на інтенсивність клубочкової фільтрації. Цей ефект може бути небажаним в умовах

Таблиця 2

Вплив мексидолу (100 мг/кг) на показники видільної функції нирок у щурів в умовах водного діурезу за 2 години, M±m (n=6)

Показники	Контроль	Мексидол	Зміни, %
Діурез, мл/100 г	2,39±0,42	2,91±0,47	+21,8
Виведення навантаження, %	79,5±14,0	96,8±15,6	+17,3
Екскреція, мкмоль/100 г:			
— креатиніну	4,05±0,64	4,13±0,32	+2,0
— натрію	18,5±2,6	28,7±12,2	+55,0
— калію	89,1±17,0	92,4±9,0	+3,7
Натрій-калієвий коефіцієнт сечі	0,22±0,03	0,27±0,08	+22,7

пригнічення водо- та електролітовидільної функції нирок. Для корекції даної дії може знадобитися застосування сечогінних засобів. Однак в умовах водного навантаження внаслідок збільшення обсягу позаклітинної (насамперед внутрішньосудинної) рідини зменшується концентрація антидіуретичного гормону і збільшується рівень натрійуретичного гормону, а несприятливі ренальні ефекти мексидолу у вигляді гальмування екскреції води та електролітів відсутні.

У методичному відношенні результати свідчать про те, що для більш глибокої характеристики ренальних ефектів лікарських препаратів доцільно проводити досліди і в умовах спонтанного сечовиділення, і в умовах водного діурезу.

ВИСНОВКИ

1. Встановлено, що в умовах спонтанного діурезу в дослідах на щурах мексидол (100 мг/кг) зменшує ниркову екскрецію води, натрію і калію за рахунок посилення процесів канальцевої реабсорбції, не впливаючи на споживання питної води.

2. В умовах водного діурезу мексидол не проявляє статистично значимого впливу на видільну функцію нирок, виявляючи тенденцію до збільшення екскреції натрію та води.

ЛІТЕРАТУРА

1. *Аракелян Н.Г., Штрыголь С.Ю., Штрыголь В.С. // Розвиток наукових досліджень 2005: Матер. міжнар. науково-практ. конф. 7-9 листопада 2005 р. — Полтава: ІнтерГрафіка, 2005. — С. 9-10.*
2. *Берхин Е.Б., Иванов Ю.И. Методы экспериментального исследования почек и водно-солевого обмена. — Барнаул, 1972. — 199 с.*
3. *Иванов Ю.И., Погорелюк О.Н. Обработка результатов медико- биологических исследований на микрокалькуляторах по программам. — М.: Медицина, 1990. — 224 с.*
4. *Сариев А.К., Давыдова И.А., Незнамов Г.Г. и др. // Эксперим. и клин. фармакол. — 2001. — №3. — С. 17-21.*
5. *Середенин С.Б., Кравцова О.Ю., Сариев А.К. и др. // Эксперим. и клин. фармакол. — 2005. — №2. — С. 40-43.*
6. *Inal M., Altinisik M., Bilgin M.D. // Cell. Biochem. Funct. — 2002. — Vol. 20, №4. — P. 291-296.*
7. *Kaur H., Padi S.S., Chopra K. // Methods Find. Exp. Clin. Pharmacol. — 2003. — Vol. 25, №10. — P. 803-809.*
8. *Pietruck F., Kuhlmann M.K., Lange B.// J. Lab. Clin. Med. — 2003. — Vol. 142, №2. — P. 106-112.*
9. *Rodrigo R., Bosco C., Herrera P., Rivera G. // Nephrol. Dial. Transplant. — 2004. — Vol. 19, №9. — P. 2237-2244.*
10. *Singh D., Chander V., Chopra K. // Am. J. Nephrol. — 2003. — Vol. 23, №6. — P. 415-421.*
11. *Stefanovic V., Savic V., Vlahovic P. et. al. // Ren. Fail. — 2000. — Vol. 22, №3. — P. 255-266.*
12. *Takaoka M., Ohkita M., Kobayashi Y. et al. // Clin. Exp. Pharmacol. Physiol. — 2002. — Vol. 29, №3. — P. 189-194.*
13. *Tylicki L., Rutkowski B., Horl W.H. // Kidney Blood Press Res. — 2003. — Vol. 26, №5-6. — P. 303-314.*

УДК 615.254

РЕНАЛЬНЫЕ ЭФФЕКТЫ МЕКСИДОЛА В УСЛОВИЯХ СПОНТАННОГО МОЧЕОТДЕЛЕНИЯ И ВОДНОГО ДИУРЕЗА

Н.Г.Аракелян, С.Ю.Штрыголь

В опытах на крысах установлено влияние однократного введения мексидола (100 мг/кг) на показатели выделительной функции почек. В условиях спонтанного мочеотделения исследуемый препарат уменьшает диурез и экскрецию натрия и калия за счет канальцевого механизма (усиление реабсорбции), не влияя на потребление воды. В отличие от этих результатов в тесте с водной нагрузкой мексидол не оказывает существенного влияния на состояние выделительной функции почек, проявляет тенденцию к диуретическому действию.

UDC 615.254

RENAL EFFECTS OF MEXIDOL IN THE CONTEXT OF SPONTANEOUS URINATION AND WATER DIURESIS

N.G.Arakelyan, S.Yu.Shtrygol

Experiments conducted on rats revealed the effect of one-time introduction of mexidol (100 mg/kg) on the excretory function of the kidneys. Thus, in case of spontaneous urination, the medication under investigation reduces diuresis and renal excretion of natrium and potassium due to renal tubular mechanism (increase of reabsorption) and does not influence water consumption. In contrast to these results, water test revealed that mexidol has no significant effect on the secretory function of the kidneys and demonstrates the tendency to diuretic action.