

НЕФРОПРОТЕКТОРНИЙ ВПЛИВ НОВОГО 7,8-ДИЗАМІЩЕНОГО ПОХІДНОГО ТЕОФІЛІНУ НА МОДЕЛІ ГОСТРОГО ТОКСИЧНОГО ПОШКОДЖЕННЯ НИРОК

Матвійчук О.П.

Кафедра клінічної лабораторної діагностики

Національний фармацевтичний університет

м. Харків, Україна

matviychuklena@ukr.net

ГПН – потенційно оборотний синдром, який характеризується швидким розвитком та порушенням гомеостатичної функції нирок. Клінічні прояви ГПН виявляються порушенням водно-електролітного обміну та кислотно-лужного балансу, наростанням азотемії з розвитком уремії, патологічним ураженням практично всіх органів і систем. Одним з найнебезпечніших нефротоксинів є етиленгліколь.

Токсичний вплив етиленгліколю на паренхіму нирок здійснюється за рахунок впливу його метаболітів (гліколевої, гліоксилової та щавелевої кислот), які і викликають ГНН. Характерним клінічним ознаками етиленгліколевої ГНН є макрогематурія, оліго- або анурія, гіперкреатиніємія, гіперпротеїнурія, інтенсифікація процесів ПОЛ та симптоми ураження ЦНС (атаксія, кома). При відсутності або несвоєчасності адекватної терапії приблизно 50 % випадків ГПН закінчується летально.

У ході проведення дослідження через 30 хв. після ін'єкції етиленгліколю у тварин групи КП виникла макрогематурія. На третю год. спостереження спостерігались атаксія, арефлексія, бічне положення тварин, кома. Протягом перших 12 год. спостереження всі тварини з групи КП загинули.

При застосуванні нового 7,8-дизаміщеного похідного теофіліну з умовною назвою «бенофілін» вже з перших 12 год. гострої патології показник летальності вірогідно знижувався. На 5 добу спостережень зареєстровано найвищу виживаність – 50%. При використанні референс-препарату хофітолу летальність на момент закінчення експерименту склала 67%. Цей показник достовірно перевищував дані групи КП, але хофітол поступався за ефективністю бенофіліну. Покращення виживаності тварин доводить наявність нефропротекторних властивостей у досліджуваної речовини.

Олігурична стадія етиленгліколевої ГНН характеризується зменшенням діурезу більше, ніж у 2 рази, що пов'язано із зниженням ШКФ майже у 5 разів та достовірним зниженням канальцевої реабсорбції на 1% порівняно з аналогічним показником інтактних щурів.

Розвиток патології супроводжується суттєвим зменшенням здатності нирок до виведення азотовмісних продуктів обміну, що призводить до виникнення гіперазотемії та уремії. Рівень креатиніну і сечовини в сироватці крові щурів збільшується у 1,3 та 5,5 разу відповідно, а екскреція із сечею достовірно знижується у 1,5 та 2,3 разу відповідно порівняно з показниками тварин з групи інтактного контролю. На ступінь пошкодження нирок також вказує різке зниження кліренсу сечовини у 21,5 разу у порівнянні з контролем.

На прогресування етиленгліколевої ГНН вказує розвиток протеїнурії, яка навіть в умовах значного зниження спонтанного сечовиділення характеризується значно більшою втратою білка із сечею (у 3,2 рази) при одночасному достовірному зниженні цього показника на 20 % у сироватці крові порівняно з рівнем інтактних тварин.

Застосування досліджуваної речовини сприяло достовірній нормалізації порушеного функціонального стану нирок за всіма вищезазначеними показниками, окрім рівня білку в сечі, який мав тенденцію до зниження.

Значне відновлення діурезу при застосуванні бенофіліну на фоні етиленгліколевої ГНН характеризується його підвищенням у 2,3 разу порівняно з рівнем у групі патології та навіть на 10,7 % щодо рівня ІК. Проте за цим показником бенофілін несуттєво (на 8 %) поступається референс-препарату хофітолу.

Така динаміка діурезу на фоні бенофіліну пов'язана із збільшенням ШКФ у 5,4 разу та достовірною нормалізацією канальцевої реабсорбції, яка лише на 0,14 % не досягає норми порівняно з етиленгліколевою ГНН.

Зазначені показники вказують на нормалізувальний вплив бенофіліну на азотовидільну функцію нирок. Гіпоазотемічна активність бенофіліну характеризується достовірним зниженням концентрації креатиніну та сечовини (у 1,2 та 6,5 разу – в сироватці крові; у 1,4 та 1,9 разу – в сечі відповідно) порівняно з групою МП.

Інформативним показником за умов експерименту був кліренс сечовини, який на фоні бенофіліну достовірно нормалізувався. Вказаний показник був дещо нижчим за такий у групі ІК, але порівняно з етиленгліколевою ГНН підвищився у 18 разів.

Загальна гіпоазотемічна активність бенофіліну за всіма вивченими показниками також перевищує аналогічний ефект хофітолу: за вмістом креатиніну в середньому на 4–12 %, за динамікою змін рівня сечовини – у 1,5–2,6 разу, а за кліренсом сечовини – у 4 разу порівняно з референтним препаратом.

Важливим критерієм нефропротекторного ефекту бенофіліну можна також вважати його здатність запобігати втраті білка із сечею як одній з принципових ознак ниркової недостатності. Бенофілін нормалізував вміст загального білка сироватки крові майже до рівня ІК ($66,4 \pm 1,10$ г/л) ($p \leq 0,05$). В той же час у тварин з групи застосування хофітолу спостерігалася лише невелика тенденція до збільшення рівня білка сироватки, який залишався майже на рівні КП ($57,8 \pm 1,80$ г/л). Зниження вмісту білка у сечі тварин під впливом бенофіліну та хофітолу мало характер тенденції – на 26,1 % та 8,7 % відповідно.

Таким чином, за результатами експериментального аналізу впливу бенофіліну – нової сполуки в ряду 7,8-дизаміщених похідних теофіліну – на показники функціонального стану нирок у щурів в експерименті доведено, що досліджувана речовина на фоні гострого токсичного пошкодження нирок етиленгліколем достовірно нормалізує всі досліджувані показники нирок та виявив вищий нефропротекторний ефект, ніж референтний препарат хофітол.