

УДК 615.254.1:615.015.23:547.757

А. Ю. МАРКІНА, Т. І. ТЮПКА

Національний фармацевтичний університет

ВПЛИВ ІНДОЛІНОРЕНУ НА ПЕРЕБІГ ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЇ ГОСТРОЇ НИРКОВОЇ НЕДОСТАТНОСТІ

У роботі наведені результати дослідження впливу індолінорену на перебіг експериментальної гострої ниркової недостатності у щурів. Встановлено, що досліджувана субстанція індолінорен сприяє підвищенню діурезу та виявляє виражені нефропротекторні властивості, про що свідчить зменшення протеїнурії та попередження анурії.

Ключові слова: індолінорен, гостра ниркова недостатність, діуретична активність.

ВСТУП

Гостра ниркова недостатність (ГНН) відноситься до числа найбільш небезпечних невідкладних станів [3, 11]. В даний час в загальній популяції частота гострої ниркової недостатності наближається до 200 на 1 млн населення, причому вона виникає в 5 разів частіше у літніх, ніж у молодих. Грубі порушення водно-електролітного та азотистого обміну при ГНН призводять до розладу функцій всіх життєво важливих органів і систем: серцево-судинної, нервової, дихальної систем, печінки [1, 9]. Причинами ГНН можуть бути інфекція, гіповолемія, серцева недостатність, а також нефротоксини, наприклад, аміноглікозидні антибіотики. Незважаючи на удосконалення методів профілактики і лікування, смертність від ГНН залишається незмінно високою протягом останніх 10-ти років. Хронічний патологічний процес в нирках досить часто носить незворотній характер. Відомо, що ГНН з відсутністю олігурії має кращі прогнози, ніж ГНН з вираженою олігурією [8]. Оскільки олігурія є досить вагомим фактором ризику при ГНН, досить часто в схему лікування ГНН включають високі дози діуретиків з метою збільшення діурезу та переходу олігуричної форми ГНН в неолігуричну [7, 10].

Метою нашої роботи стало вивчення впливу індолінорену, який за попередніми даними виявив виражену діуретичну дію, на стан видільної функції нирок щурів із експериментальною ГНН.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

ГНН відтворювали внутрішньом'язовим введенням піддослідним тваринам 50 % розчину

гліцеролу у дозі 10 мл/кг разово [6]. Дана модель патології є однією найбільш різнобічно досліджених. Важливими чинниками патогенезу даної моделі ГНН є ішемія нирок, зменшення ниркового кровообігу, які зумовлені гіповолемією – наслідком осмотичної дії гліцеролу. Досліди були проведені на 40 нелінійних білих щурах-самках масою 180-220 г, які знаходилися на стандартному харчовому і водному раціоні згідно з санітарно-гігієнічними нормами [5]. Протягом експерименту з тваринами обходилися згідно міжнародних принципів «Європейської конвенції про захист хребетних тварин, яких використовують для експериментальних і інших наукових цілей» (Страсбург, 18.03.1986) і «Загальних етичних принципів досліджень на тваринах» (Україна, 2001). Піддослідні тварини були розподілені на 4 групи: 1 група – інтактний контроль; 2 група – щури з ГНН без лікування; 3 – щури з ГНН, яким вводили індолінорен; 4 – щури з ГНН, яким вводили препарат порівняння. В даному дослідженні препаратом порівняння виступав діуретик фуросемід (виробництва ЗАТ НВЦ «Борщагівський ХФЗ», Україна), який включають в схеми лікування ГНН [7]. Індолінорен та фуросемід вводили внутрішньошлунково в лікувально-профілактичному режимі протягом 3 діб до моделювання ГНН та 2 діб на тлі ГНН. Досліджувану сполуку та препарат порівняння вводили в ефективних дозах 29,5 та 6 мг/кг відповідно. Ефективність індолінорену визначали за показниками видільної функції нирок на першу та другу добу ГНН, за біохімічними показниками сечі та сироватки на другу добу ГНН. Вміст креатиніну в плазмі крові та сечі визначали за реакцією Яффе, сечовини — за реакцією з діацетилмонооксимом за допомогою стандарт-

© А. Ю. Маркіна, Т. І. Тюпка, 2013

них наборів НВП «Філісіт-Діагностика» (Україна), концентрацію білка в сечі — за реакцією з сульфосаліциловою кислотою [2].

Одержані результати обробляли прийнятими методами варіаційної статистики за критерієм t Стюдента з використанням програмного забезпечення «Windows-XP», електронних таблиць Excel [4].

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Результати, які отримані в експерименті показали, що за умов гострого токсичного пошкодження нирок у тварин контрольної групи відбувається значне порушення видільної функції нирок. В умовах водного навантаження у групі контрольної патології достовірно змінювались показники порівняно з інтактною групою тварин. Спостерігалась олігоанурична стадія ГНН, анурія мала місце у 20 % випадків на другу добу досліджу та у 60 % випадків – на третю добу. Так, діурез у щурів контрольної групи по відношенню до інтактної групи тварин складав на другу

добу досліджу 0,55±0,10 мл/100 г (для щурів без анурії), на третю добу – 0,26±0,05 мл/100 г (для щурів без анурії) (табл. 1).

У результаті експерименту встановлено, що досліджувана сполука – індолінорен достовірно підвищувала діурез на тлі ГНН: на другу добу діурез складав – 1,74±0,14 мл/100 г, що майже у 4 рази більше порівняно з контрольною групою тварин (табл.1). На третю добу досліджу діурез дещо зменшився і становив – 1,23±0,27 для усієї групи тварин та 1,53±0,22 – для тварин без анурії. Анурія була наявна у 20 % тварин.

Встановлено, що під час експерименту індолінорен поступався препаратом порівняння – фуросеміду на другу добу досліджу та не мав достовірної різниці на третю добу.

Показниками тяжкого перебігу модельної патології є також вірогідне зростання креатиніну крові у 2,9 разу, зниження креатиніну сечі в 1,1 разу, збільшення вмісту сечовини в крові в 6,8 разу та зниження вмісту сечовини сечі в 1,6 разу в контрольній групі тварин по відношенню до

Таблиця 1

ВПЛИВ ІНДОЛІНОРЕНУ НА ДІУРЕЗ У ЩУРІВ ІЗ ГНН ЗА УМОВ ВОДНОГО НАВАНТАЖЕННЯ ($\bar{X} \pm S_x$, N=10)

Умови досліджу	Діурез, мл/100 г за 3 год	
	2 доба досліджу	3 доба досліджу
Інтактний контроль	2,54±0,10	2,55±0,22
Контрольна патологія (ГНН)	$\frac{0,44 \pm 0,11^*}{0,55 \pm 0,10^*}$	$\frac{0,10 \pm 0,04^*}{0,26 \pm 0,05^*}$
ГНН+Індолінорен	1,74±0,14*/**/**	$\frac{1,23 \pm 0,27^{*/**}}{1,53 \pm 0,22^{*/**}}$
ГНН+Фуросемід	2,19±0,11*/**	$\frac{1,60 \pm 0,33^{*/**}}{2,00 \pm 0,24^{*/**}}$

Примітки: у числівнику – показник для всієї групи; у знаменнику – для тварин без анурії. * – p < 0,05 відносно інтактного контролю; ** – p < 0,05 відносно контролю; *** – p < 0,05 відносно фуросеміду.

Таблиця 2

ВПЛИВ ІНДОЛІНОРЕНУ НА БІОХІМІЧНІ ПОКАЗНИКИ СИРОВАТКИ КРОВІ ТА СЕЧІ ЩУРІВ ІЗ ГНН ($\bar{X} \pm S_x$, N=10)

Показник	Умови досліджу			
	Інтактний контроль	Контрольна патологія (ГНН)	ГНН+Індолінорен	ГНН+Фуросемід
Креатинін сечі, ммоль/л	1,02±0,02	0,91±0,01*	2,39±0,55*/**	1,67±0,22*/**
Креатинін сироватки крові, ммоль/л	0,11±0,01	0,32±0,01*	0,16±0,01*/**	0,13±0,01**
Сечовина сечі, ммоль/л	261,82±19,93	165,95±13,79*	222,97±21,99**	242,59±22,96**
Сечовина сироватки крові, ммоль/л	4,05±0,40	27,49±1,56*	9,19±1,01*/**	7,29±0,33*/**
Білок сечі, г/л	0,04±0,01	0,17±0,02*	0,10±0,01*/**/**	0,06±0,01**

Примітки: * – p < 0,05 відносно інтактного контролю; ** – p < 0,05 відносно контролю; *** – p < 0,05 відносно фуросеміду.

інтактної групи щурів (табл. 2). На третю добу відмічена значна протеїнурія. Так, концентрація білку в сечі контрольної групи щурів зросла у 4,25 разу в порівнянні з інтактною групою тварин (табл. 2). Отримані дані свідчать про стан «шокової» нирки у тварин контрольної групи.

У ході експерименту встановлено, що індолінорен сприяє зниженню вмісту креатиніну сироватки крові у 2 рази, та підвищення рівня креатиніну сечі у 2,6 разу порівняно з контрольною групою тварин. Рівень сечовини у сечі тварин, яким вводили індолінорен був у 1,3 разу нижчим по відношенню до контрольної групи тварин та за своїм значенням наближався до інтактної групи тварин (табл. 2). У результаті досліджу встановлено, що індолінорен зменшує кількість білку сечі у 1,7 разу порівняно з контрольною групою тварин. Препарат порівняння – фуросемід відносно досліджуваних показників крові та сечі дещо перевершує дію індолінорену, проте не має достовірної різниці, за виключенням рівня білку сечі. Так, у групі тварин, яким вводили фуросемід відмічено зниження вмісту креатиніну сироватки крові у 2,5 разу та підвищення рівня креатиніну сечі в 1,8 разу, зменшення вмісту білку сечі у 2,8 разу порівняно з контрольною групою тварин.

ВИСНОВКИ

1. Досліджувана субстанція індолінорен в ефективній дозі 29,5 мг/кг на моделі ГНН сприяє підвищенню діурезу та виявляє виражені нефропротекторні властивості, про що свідчить зменшення протеїнурії, попередження анурії.
2. Отримані результати свідчать про доцільність подальшого поглибленого вивчення індолінорену як перспективного діуретичного засобу для лікування ГНН.

ПЕРЕЛІК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ ІНФОРМАЦІЇ

1. Бобров Л. Л., Клиническая фармакология и фармакотерапия внутренних болезней. / Л. Л. Бобров, В.В. Гайворонская, А.Н. Куликов. — СПб. : ВМА, 2000. — 450 с.
2. Камышников В. С. Справочник по клиническо-биохимической лабораторной диагностике: в 2-х т. / В. С. Камышников // Мн: Беларусь, 2002. — Т. 1. — 2002. — 495 с.

3. Койро О. О. Експериментальне обґрунтування застосування екстракту яглиці звичайної при сполучному токсичному ураженні печінки та нирок / О. О. Койро, О. В. Товчига, С. Ю. Штриголь // Укр. біофармац. журн. — 2011. — № 2 (13). — С. 24-28.
4. Лапач С. Н. Статистические методы в медико-биологических исследованиях с использованием EXEL / С. Н. Лапач, А. В. Чубенко, П. Н. Бабищ. — К.: МОРИОН, 2000. — 320 с.
5. Науково-практичні рекомендації з утримання лабораторних тварин та роботи з ними / Ю. М. Кожемякін, О. С. Хромов, М. О. Філоненко, Г. А. Сайфетдінова. — К. : Авіцена, 2002. — 156 с.
6. Штриголь С. Ю. Методи експериментального моделювання ураження нирок для фармакологічних досліджень: [метод. рекомендації] / С. Ю. Штриголь, В. М. Лісовий, І. А. Зупанець, С. К. Шебеко [та ін.] — К., 2009. — 47 с.
7. Acute renal failure in critically ill surgical patients: persistent lethality despite new modes of renal replacement therapy. / S. R. Eachempati, J. C. Wang, L. J. Hydo, J. Shou, P. S. Barie // Journal of Trauma — 2007. — Vol. 63. — P. 987-993.
8. Beginning and Ending Supportive Therapy for the Kidney (BEST Kidney) Investigators. Acute renal failure in critically ill patients: a multinational, multicenter study. / S. Uchino, J.A. Kellum, R. Bellomo, [et al.] // Journal of the American Medical Association. — 2005. — Vol. 294. — P. 813-818.
9. Friedewald J. J. Inflammatory cells in ischemic acute renal failure / J. Friedewald, H. Rabb // Kidney International. — 2004. — Vol. 66, № 2. — P. 486-491.
10. Lack of renoprotective effects of dopamine and furosemide during cardiac surgery. / A. Lasnigg, E. Donner, G. Grubhofer [et al.] // Journal of American Society of Nephrology. — 2000, — № 11. — P. 97-104.
11. High-Dose Furosemide in Acute Renal Failure Study Group. High-dose furosemide for established ARF: a prospective, randomized, double-blind, placebo-controlled, multicenter trial. / F. Cantarovich, B. Rangoonwala, H. Lorenz, M. Verho, V.L. Esnault // American Journal of Kidney Diseases. — 2004. — Vol. 44: — P. 402-409.

УДК 615.254.1:615.015.23:547.757

А. Ю. Маркина, Т. И. Тюпка

**ВЛИЯНИЕ ИНДОЛИНОРЕНА НА ПРОТЕКАНИЕ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЙ
ОСТРОЙ ПОЧЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ**

В работе приведены результаты исследования влияния индолинорена на протекание экспериментальной острой почечной недостаточности у крыс. Установлено, что исследуемая субстанция индолинорен способствует повышению диуреза и проявляет выраженные нефропротекторные свойства, о чем свидетельствует уменьшение протеинурии и предупреждения анурии.

Ключевые слова: индолинорен, острая почечная недостаточность, диуретическая активность.

UDC 615.254.1:615.015.23:547.757

A. Y. Markina, T. I. Tyupka

THE IMPACT OF INDOLINOREN ON THE EXPERIMENTAL ACUTE RENAL FAILURE

There are results of the study of impact of indolinoren on experimental acute renal failure on rats provided in this work. Was established that investigated substance indolinoren promotes diuresis and has protective properties on nefron, as evidenced by the reduction of proteinuria and preventing anuria.

Key words: indolinoren, acute renal failure, diuretic activity.

Адреса для листування:

61002 м. Харків, вул. Мельникова, 12

Кафедра патології фізіології НФаУ

Тел. 057-706-90-66

Надійшла до редакції:

15.03.2013