



Т.І. Єрмоленко¹, І.А. Зупанець², І.А. Отришко²

ДОСЛІДЖЕННЯ АЗОТВИДІЛЬНОЇ ФУНКЦІЇ НИРОК СТАТЕВОНЕЗРІЛИХ ЩУРІВ НА ФОНІ ЗАСТОСУВАННЯ НОВОГО УРОЛІТИЧНОГО ЗАСОБУ НА ОСНОВІ СУКЦИНАТІВ ЗА УМОВ ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНОГО МОДЕЛЮВАННЯ НИРКОВОЇ НЕДОСТАТНОСТІ

¹Харківський національний медичний університет,

²Національний фармацевтичний університет, м. Харків

Ключові слова: комплекс сукцинатів і рослинних екстрактів, експериментальна ниркова недостатність, азотвидільна функція нирок, статевонезрілі щурі.

Наведені результати з вивчення впливу комплексу Сц+РЕ на азотвидільну функцію нирок у щурів молодого віку за умов експериментальної ниркової недостатності свідчать, що застосування зазначеного комплексу у дозі 2,0 мл/кг має вираженіший позитивний ефект на показники азотвидільної функції нирок у молодих щурів, ніж у дозі 3,2 мл/кг, що підтверджено підвищенням екскреції нирками сечовини, креатиніну, сечової кислоти та відповідному зниженню їх вмісту в крові тварин. Показано, що ці результати повністю узгоджуються з аналогічними показниками для статевозрілих тварин. Комплекс Сц+РЕ слід вважати перспективним нефропротекторним та уролітолітичним засобом для подальшого застосування в педіатрії.

Исследование азотвыделительной функции почек неполовозрелых крыс на фоне применения нового уролитического средства на основе сукцинатов в условиях экспериментального моделирования почечной недостаточности

Т.І. Єрмоленко, І.А. Зупанець, І.А. Отришко

Представленные результаты по изучению влияния комплекса Сц+РЭ на азотвыделительную функцию почек у крыс молодого возраста в условиях экспериментальной почечной недостаточности свидетельствуют, что применение указанного комплекса в дозе 2,0 мл/кг оказывает более выраженный положительный эффект на показатели азотвыделительной функции почек у молодых крыс, чем в дозе 3,2 мл/кг, что подтверждено повышением экскреции почками мочевины, креатинина, мочевой кислоты и соответствующему снижению их содержания в крови животных. Показано, что данные результаты полностью согласуются с аналогичными показателями для половозрелых животных. Комплекс Сц+РЭ следует считать перспективным нефропротекторным и уролитическим средством для последующего применения в педиатрии.

Ключевые слова: комплекс сукцинатов и растительных экстрактов, экспериментальная почечная недостаточность, азотвыделительная функция почек, неполовозрелые крысы.

Research of nitrogen-excretory function of kidneys in immature rats against the background of administration of new urolithic agent based on succinate under the conditions of experimental simulation of renal failure

Т.І. Ермоленко, І.А. Зупанець, І.А. Отришко

Presented results of the study of complex (Sc+PE) influence on the nitrogen-excretory kidney function at the conditions of experimental kidney insufficiency in young rats showed, that application of mentioned complex in 2,0 ml/kg dose produces more expressed positive effect on the indexes of the nitrogen-excretory function of kidneys in young rats than in the dose of 3,2 ml/kg, it is improved by increase of excretion of urea, creatinine, uric acid by the kidneys and decrease of their contents in the blood of animals. It was shown that these results completely correlate with the analogical indexes for sexually mature animals. This complex (Sc+PE) may be considered as perspective nephroprotective and urolitholytic remedy for application in paediatrics.

Key words: complex of succinates and plant extracts, experimental kidney insufficiency, nitrogen-excretory kidney function, sexually immature animals.

За даними Всесвітньої організації охорони здоров'я, частота виявлення патології нирок і сечовивідних шляхів у дітей протягом останнього десятиріччя зростає у двічі в екологічно чистих регіонах і приблизно в десять разів в екологічно забруднених. Так, частота ниркової патології у дітей складає від 5 до 11% [9,14].

Останніми роками спостерігається не лише зростання частоти нефрологічної патології, але й зміни в її структурі, зокрема, збільшення у дітей захворювань, притаманних дорослим. За даними динамічних спостережень (з 1996 до 2004 р.), показники захворюваності на сечокам'яну хворобу (СКХ) у дітей зросли з 17,8 до 20,1 випадку на 100 тис. населення і мали більший темп приросту у групі підлітків.

Вагомим аспектом у комплексному лікуванні хворих на СКХ є консервативна терапія, спрямована на корекцію метаболічних порушень. Важливо, що нині не існує лікарських засобів, що безпосередньо впливали б на про-

цес каменеутворення. Літолітична дія досягається завдяки застосуванню препаратів урикозастатичної (аллопуринол і його аналоги), уролітолітичної і буферної (блемарен і його аналоги) дії, що підтверджено даними доказової медицини [1–3,6,8,10,11].

Оригінальною розробкою у напрямку створення нових вітчизняних лікарських засобів для патогенетичної терапії СКХ є комбінований препарат на основі компонентів лікарських рослин і ефірних олій з буферною сумішшю, що забезпечує його уролітичну, нефропротекторну, спазмолітичну та діуретичну дію.

МЕТА РОБОТИ

Вивчення впливу комплексу сукцинатів і рослинних екстрактів (комплекс Сц+РЕ) на азотвидільну функцію нирок за умов розвитку експериментальної ниркової недостатності (ЕНН) у статевонезрілих щурів.



МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

Дослідження виконано згідно до вимог «Європейської конвенції захисту хребетних тварин, що використовуються у експериментальних і інших наукових цілях» [15] на білих статевонезрілих щурах обох статей масою 40–50 г віком 1 місяць, яких розподілено на наступні групи по 8 тварини у кожній: 1 група – інтактний контроль; 2 група – контрольна патологія; 3 група – тварини, що отримували комплекс Сц+РЕ у дозі 2,0 мл/кг (умовно ефективна доза) [15]; 4 група – тварини, що отримували комплекс Сц+РЕ у дозі 3,2 мл/кг (перерахунок з урахуванням дозис-фактора) [15]; 5 група – тварини, що одержували препарат «Канефрон Н» у дозі 11,0 мл/кг (перерахунок за коефіцієнтом видової чутливості) [15].

У якості експериментальної моделі використовували змодельовану ниркову недостатність у щурів молодого віку, яку відтворювали шляхом однократного внутрішньом'язового введення 50% розчину гліцерину в об'ємі 10 мл/кг [13,16,17].

Протягом експерименту (у вигляді вихідних даних і станом на 14 добу) оцінювали наступні показники: сечовина крові, екскреція сечовини, креатинін крові, екскреція креатиніну, сечова кислота крові, екскреція сечової кислоти [4,5].

Отримані результати оброблено методами варіаційної статистики з використанням критеріїв Фішера-Стьюдента за допомогою комп'ютерних програм [7,12].

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

З даних, отриманих в результаті дослідження (табл. 1) видно, що одноразове внутрішньом'язове введення 50% розчину гліцерину в дозі 10 мл/кг призводить до порушення азотвидільної функції нирок. Так, на 14 добу розвитку патології в 2,4 рази знижується добова екскреція сечовини, водночас її рівень в крові тварин підвищується в 1,7 рази.

При введенні комплексу Сц+РЕ в дозі 2,0 мл/кг рівень сечовини в крові тварин нормалізується, досягаючи значень інтактного контролю. Виведення сечовини з сечею збільшується порівняно з контрольною патологією і також досягає інтактних показників.

Таблиця 1

Вплив комплексу (Сц+РЕ) і Канефрону Н на показники обміну сечовини у щурів молодого віку з ЕНН (n=40)

Групи тварин	Доза, мл/кг	Вміст сечовини в крові, ммоль/л	Екскреція сечовини, ммоль/доба
Інтактний контроль	–	8,33 ± 1,45	301,24 ± 43,66
Контрольна патологія	–	14,47 ± 0,78 *	125,45 ± 37,86 *
Комплекс Сц+РЕ	2,0	8,72 ± 0,46 **/***	315,19 ± 42,10 */**/***
Комплекс Сц+РЕ	3,2	7,27 ± 0,95 **/***	392,54 ± 43,98 */**/***
Канефрон Н	11,0	10,70 ± 0,52 **	100,18 ± 21,93 *

Примітки: * – достовірність відмінностей відносно до інтактного контролю ($p \leq 0,05$); ** – достовірність відмінностей відносно до контрольної патології ($p \leq 0,05$); *** – достовірність відмінностей відносно до препарату порівняння ($p \leq 0,05$).

У дозі 3,2 мл/кг препарат діє дещо інакше. Так, виведення сечовини посилюється не тільки порівняно з контрольною патологією (у тричі), але і порівняно з інтактним контролем (на 30%). Рівень сечовини в крові знижується з групою контрольної патології у двічі, але повністю не досягає інтактних значень.

Введення на фоні розвитку патології препарату порівняння не призводить до нормалізації показників сечовини в крові та сечі тварин. Так, рівень сечовини в крові знижується порівняно з контрольною патологією на 26%, але нижче інтактних значень на 28,5%. У добовій сечі концентрація сечовини знижена у тричі і достовірно не відрізняється від контрольної патології.

На підставі здійсненого дослідження можна зробити висновок, що комплекс (Сц+РЕ) в обох дозах нормалізує як рівень сечовини в крові тварин, так і її виведення з сечею. Слід зазначити, що в дозі 2,0 мл/кг препарат відновлює азотвидільну функцію нирок, достовірно переважаючи дію препарату порівняння.

Вміст ендogenous креатиніну крові щурів (табл. 2) групи інтактного контролю складає в середньому 276,51 мкмоль/л, за добу екскретується 54,77 ммоль креатиніну. У групі контрольної патології кількість креатиніну, що екскретується нирками за добу, знижується в 3,8 рази, а її рівень в крові підвищується в 1,5 рази, що свідчить про розвиток ниркової недостатності.

Таблиця 2

Вплив комплексу (Сц+РЕ) і Канефрону Н на вміст креатиніну в крові та його екскрецію у щурів молодого віку з ЕНН (n=40)

Групи тварин	Доза, мл/кг	Вміст креатиніну в крові, мкмоль/л	Екскреція креатиніну, ммоль/доба
Інтактний контроль	–	276,51 ± 26,37	54,77 ± 1,21
Контрольна патологія	–	410,64 ± 34,36 *	14,37 ± 0,81 *
Комплекс Сц+РЕ	2,0	261,22 ± 24,60 **	70,01 ± 0,58 */**/***
Комплекс Сц+РЕ	3,2	213,40 ± 6,47 */**	47,94 ± 0,54 */**
Канефрон Н	11,0	279,78 ± 36,15 **	14,54 ± 0,99 *

Примітки: * – достовірність відмінностей відносно до інтактного контролю ($p \leq 0,05$); ** – достовірність відмінностей відносно до контрольної патології ($p \leq 0,05$); *** – достовірність відмінностей відносно до препарату порівняння ($p \leq 0,05$).

Внутрішньошлункове введення комплексу Сц+РЕ в обох досліджуваних дозах на фоні розвитку патології призводить до зростання екскреції креатиніну нирками порівняно з групою контрольної патології, що ілюструє інтенсивне виведення нирками продуктів азотистого обміну, які накопичуються при патології, водночас рівень ендogenous креатиніну в крові щурів знижується і знаходиться на рівні показників інтактного контролю.

Лікувальне застосування Канефрону Н незначно сприяє виведенню креатиніну нирками. Вміст ендogenous креатиніну в крові у щурів цієї експериментальної групи знижується порівняно з групою контрольної патології в 1,5 рази і знаходиться на рівні показників групи інтактного контролю.



Відповідно, комплекс Сц+РЕ нормалізує вміст ендогенно-го креатиніну в крові і сечі тварин з ЕНН. За виразністю дії досліджуваній комплекс достовірно перевершує препарат порівняння Канефрон Н.

Наведені в таблиці 3 дані свідчать, що розвиток ЕНН призводить до порушення виведення з організму сечової кислоти. У крові тварин спостерігається підвищення її концентрації в 1,7 рази. У добовій сечі концентрація сечовини знижується в тричі.

Таблиця 3

Вплив комплексу Сц+РЕ і Канефрону Н на обмін сечової кислоти у щурів молодого віку з ЕНН (n=40)

Група тварин	Доза, мл/кг	Вміст сечової кислоти в крові, ммоль/л	Екскреція сечової кислоти, ммоль/доба
Інтактний контроль	–	159,89 ± 12,87	10,77 ± 1,28
Контрольна патологія	–	269,73 ± 16,19 *	3,68 ± 1,12 *
Комплекс Сц+РЕ	2,0	168,73 ± 12,52 **	10,10 ± 2,88 **/ ***
Комплекс Сц+РЕ	3,2	146,76 ± 14,41 **	12,76 ± 1,49 **/ ***
Канефрон Н	11,0	199,53 ± 31,03 **	3,09 ± 0,85 **

Примітки: * – достовірність відмінностей відносно до інтактного контролю ($p \leq 0,05$); ** – достовірність відмінностей відносно до контрольної патології ($p \leq 0,05$); *** – достовірність відмінностей відносно до препарату порівняння ($p \leq 0,05$).

Комплекс Сц+РЕ, який вводили в дозі 2,0 мл/кг, сприяє зниженню рівня сечової кислоти в крові тварин в 1,6 рази, що достовірно не відрізняється від даних інтактного контролю. Добова екскреція сечової кислоти також повністю відновлюється, досягаючи інтактних показників.

У дозі 3,2 мл/кг препарат також сприяє повному відновленню рівня сечової кислоти в крові тварин, виводячи з сечею її надлишки. При цьому концентрація сечової кислоти в сечі порівняно з контрольною патологією збільшується в 3,5 рази, достовірно не відрізняючись від даних інтактного контролю.

Введення тваринам з патологією препарату порівняння не призводить до підвищення виведення сечової кислоти з сечею. Її рівень не відрізняється від даних контрольної патології. Однак у крові щурів вміст сечової кислоти дещо знижується порівняно з групою контрольної патології в 1,4 рази, залишаючись підвищеним порівняно з інтактними значеннями на 25%.

Отже, комплекс Сц+РЕ в обох дозах сприяє зниженню рівня сечової кислоти в крові щурів з експериментальною нирковою патологією, ефективно виводячи її надлишок з сечею, і за названою дією достовірно перевищує препарат порівняння.

ВИСНОВКИ

1. Показано, що застосування комплексу Сц+РЕ у дозі 2,0 мл/кг має більш виражений позитивний ефект на показники азотвидільної функції нирок у щурів молодого віку, ніж у дозі 3,2 мл/кг, що підтверджено підвищенням

екскреції нирками сечовини, креатиніну, сечової кислоти та відповідному зниженню їх вмісту в крові тварин.

2. Результати впливу комплексу Сц+РЕ на азотвидільну функцію нирок у щурів молодого віку повністю узгоджуються з аналогічними показниками для статевозрілих тварин.

3. Комплекс Сц+РЕ слід вважати перспективним нефропротекторним та уролітолітичним засобом для подальшого застосування в педіатрії.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Аляев Ю.Г. Современные аспекты медикаментозного лечения больных мочекаменной болезнью / Ю.Г. Аляев, В.И. Руденко, Е.В. Философова // РМЖ. – 2006. – №2. – С. 18–22.
2. Дзеранов Н.К. Лечение мочекаменной болезни – комплексная медицинская проблема / Н.К. Дзеранов, Д.А. Бешлиев // Consilium medicum. Приложение: Урология. – 2003. – Т. 5, №1. – С. 18–22.
3. Кадыров З.А. Принципы консервативной терапии мочекаменной болезни и профилактики рецидивов камнеобразования / З.А. Кадыров, В.Г. Истратов, С.И. Сулейманов // Клиническая медицина. – 2007. – Т. 70, №1. – С. 21–25.
4. Камышиников В.С. Клинико-биохимическая лабораторная диагностика: в 2 т. / В.С. Камышиников. – 2-е изд. – Мн.: Интерпрессервис, 2003. – Т. 1 – 495 с.; Т. 2. – 463 с.
5. Клиническая лабораторная диагностика: методы исследования / И. А. Зупанец, С. В. Мисюрева, В. В. Протиснова и др.; Под ред. И. А. Зупанца. – 3-е изд., перераб. и доп. – Харьков: Изд-во НФаУ: Золотые страницы, 2005. – 200 с.
6. Компендиум 2012 – лекарственные препараты / Под ред. В.Н. Коваленко. – К.: Морион, 2012. – 2320 с.
7. Лапач С.Н. Статистические методы в медико-биологических исследованиях с использованием Excel / С.Н. Лапач, А.В. Чубенко, П.Н. Бабич. – К.: Морион, 2000. – 320 с.
8. Мирошников В.М. Лекарственные растения и препараты растительного происхождения в урологии / В.М. Мирошников – М.: МЕДпрессинформ, 2005. – 239 с.
9. Папаян А.В. Маркеры функции почек и оценка прогрессирования почечной недостаточности / А.В. Папаян, В.В. Архипов, Е.А. Береснева // Терапевтический архив. – 2004. – №4. – С. 83–90.
10. Петков В. Современная фитотерапия / В. Петков – София: Медицина и физкультура, 1988. – С. 260–403.
11. Рациональная фармакотерапия в урологии. Руководство для практикующих врачей / Под общей ред. Н.А. Лопаткина, Т.С. Перепановой. – Москва, Из-во «Литтерра», 2006. – 818 с.
12. Реброва О.Ю. Статистический анализ медицинских данных. Применение пакета прикладных программ STATISTICA / О.Ю. Реброва. – 3-е изд. – М.: МедиаСфера, 2006. – 312 с.
13. Ahmed H.M.S. Prophylaxis against hemolysis and nephrotoxic effect of glycerol in rabbits / H.M.S. Ahmed, M.E. Sayed // J. Egypt. Med. Assoc. – 1980. – Vol. 63, № 1–6. – С. 95–106.
14. Barsoum R.S. Chronic Kidney Disease in the Developing World / R.S. Barsoum // The New England Journal of Medicine. – 2006. – Vol. 354. – P. 997.
15. European convention for the protection of vertebrate animals used for experimental and other scientific purpose : Council of Europe. – Strasbourg, 1986. – 52 p.
16. Glycerol induced hemoglobinuric acute renal failure in the rats. III. Micropercutaneous study of the effects of mannitol and isotonic saline on individual nephron function / Wilson D.L., Thiel G., Arce M.L., Oken D.E. // Nephron. – 1967. – Vol. 4, №6. – P. 337–355.
17. Tubular function in glycerol-induced acute renal failure in rats: effect of saline loading and prior acute renal failure / Westenfelder C., Crawford P.A., Hamburger R.K. et al. // Clin. Sci. – 1982. – Vol. 62, №6. – P. 667–676.

Відомості про авторів:

Єрмоленко Т.І., ст. наук. співробітник проблемної лабораторії каф. урології, нефрології та андрології ХНМУ.

Зупанець І.А., д. мед. н., професор, зав. каф. клінічної фармакології з фармацевтичною опікою НФаУ.

Отришко І.А., к. мед. н., доцент каф. клінічної фармакології з фармацевтичною опікою НФаУ.

Поступила в редакцію 28.01.2013 г.