

УДК 615.22:612.46]:616.6-021.3

В.В. Гордієнко,

Р.Б. Косуба

Буковинський державний медичний
університет, м. ЧернівціЗМІНИ ПОКАЗНИКІВ ЕКСКРЕТОРНОЇ
ФУНКЦІЇ НИРОК У ЩУРІВ ПІД ВПЛИВОМ
ВІНБОРОНУ**Ключові слова:** вінборон, функція
нирок, водне навантаження**Резюме.** Досліджено вплив вінборону (20 мг/кг, per os) після одно-разового і курсового (8 діб) введення на показники екскреторної, йонорегулювальної та кислотнорегулювальної функції нирок щурів на тлі водного навантаження. Нефротропний ефект вінборону проявився змінами показників функції нирок, виразність змін яких зростає зі збільшенням тривалості застосування препарату. Виявлені відхилення в діяльності нирок обумовлені депресією транспортних процесів на рівні нефрону, що проявляється збільшенням екскреції іонів натрію і білка, зниженням концентраційного індексу креатиніну і супроводжується зниженням швидкості клубочкової фільтрації.**Вступ**

Пошук нових ефективних та безпечних ліків, їх експериментальне та клінічне вивчення пов'язане з вирішенням багатьох науково-технічних, економічних та юридичних питань. Це тривалий процес, у якому беруть участь хіміки, біотехнологи, фармакологи, провізори, лікарі та виробники.

У 80-х роках минулого століття високу оцінку як міоспазмолітик отримав похідний бензофурану - фенікаберан (2-феніл-3-карбетокси-4-диметиламінометил-5-оксибензофурану гідрохлорид), синтезований і досліджений науковцями Вінницького медичного інституту (нині Національний університет) ім. М.І. Пирогова та співробітниками ВДНХРІ ім. С. Орджонікідзе (Москва) [8]. Згодом фенікаберан було ресинтезовано і налагоджено промисловий випуск на Борщагівському ХФЗ (Київ) під назвою "Вінборон". Як виявилось пізніше, поряд з основною, спазмолітичною дією, вінборону властивий широкий спектр фармакологічної активності. У препараті виявлено протизапальний, знеболювальний, протиаритмічний, антиоксидантний, протигіпоксичний, імуностимулювальний, протиішемічний, антиагрегантний ефекти [8, 9]. Препарат також покращує мікроциркуляцію та репаративні процеси в тканинах [9]. У клініці відборон застосовують в гастроентерології при виразковій хворобі шлунка і дванадцятипалої кишки та холециститах [1] як спазмолітик з місцевоанестезуючою дією. Доведено також гепатопротекторні [7], гастропротекторні [1] та кардіопротекторні [2] властивості препарату. Однак, незважаючи на такий широкий спектр фармакологічної активності вінборону, до цих пір ще не досліджено його вплив на функ-

ціональну діяльність нирок.

Мета дослідження

З'ясувати вплив вінборону на показники видільної функції нирок у щурів.

Матеріал і методи

Дослідження проведено на статевозрілих щурах-самцях масою 160-200 г, яких утримували на стандартному харчовому раціоні з необмеженим доступом до води та їжі в умовах природного освітлення в зимову пору року. Вивчення впливу вінборону (Борщагівський ХФЗ) на видільну функцію нирок проводили після одно- та багаторазового (8 діб) інтрагастрального введення через зонд препарату в дозі 20 мг/кг, що складає 2,5% DL50 [3]. Контрольні тварини отримували в еквівалентному об'ємі розчинник. Через 30 хв після останнього введення робили водне навантаження, умови якого дозволяють зробити роздільну оцінку функції судинно-клубочкового апарату, проксимального та дистального сегментів нефрону [5]. Для досягнення водного діурезу щурам у шлунок через металічний зонд вводили відстояну підігріту водогінну воду в об'ємі 5% від маси тіла, розсаджували в індивідуальні клітки і збирали сечу впродовж 2 годин. Знеживлювали тварин одномоментною декапітацією під легкою ефірною анестезією. У сечі та плазмі крові визначали концентрацію іонів натрію і калію шляхом фотометрії полум'я на ФПЛ-1, концентрацію креатиніну - за реакцією з пікриновою кислотою на спектрофотометрі СФ-46 (Росія), концентрацію білка в сечі - фотоколориметрично за реакцією з сульфосаліциловою кислотою [6], титровані кислоти та аміак - титрометрично, рН -

на мікробіоаналізаторі OP-210 "Redelkys" (Угорщина). При аналізі функціонального стану нирок визначали абсолютні величини, стандартизували їх відносно маси тіла (на 100 г) або на 100 мкл клубочкового фільтрату і розраховували показники, що характеризують екскреторну, іонорегулювальну та кислотнорегулювальну функції нирок [6]. При роботі з тваринами дотримувалися принципів Європейської Конвенції щодо гуманного ставлення до лабораторних тварин (Страсбург, 1986) і Ухвали 1 Національного конгресу з біоетики (Київ, 2001). Цифровий матеріал обробляли згідно програм статистичного аналізу (Excell-7, "Statgraphics", США). Вірогідність різниці середніх арифметичних (P) визначали з використанням t-критерію Стьюдента. Статистично значимими вважали відмінності при $P \leq 0,05$.

Обговорення результатів дослідження

Після одноразового і курсового (8 діб) введення вінборону тваринам спостерігали збільшення сечовиділення в 1,2-1,3 раза відповідно

(табл. 1). Концентрація креатиніну в сечі зменшувалася в 1,3 - 1,5 раза, що, однак, суттєво не вплинуло на його валову екскрецію з сечею. Концентраційний індекс креатиніну зменшувався із збільшенням тривалості введення препарату: в 2,3 раза після одноразового введення і в 3,2 раза після курсового. При цьому, привертає увагу суттєве зниження швидкості клубочкової фільтрації (ШКФ) - в 1,7 і 2,3 раза ($P < 0,001$) і зменшення реабсорбції води, відповідно, на 8% і 16%. Хоча збільшення концентрації і екскреції білка з сечею не були статистично значимими, однак при перерахунку відносно ШКФ показники екскреції білка вірогідно зростали із збільшенням тривалості введення препарату в 2,0-3,3 раза. Концентрація іонів калію в сечі після одноразового введення вінборону суттєво не змінилася, а після курсового - зросла в 1,7 раза ($P < 0,05$), що призвело до збільшення калійурезу в 2,1 раза ($P < 0,05$) порівняно з контролем.

Про помітні зміни, які відбулися в іонорегулювальній функції нирок на тлі введення пре-

Таблиця 1

Вплив вінборону (20 мг/кг) на показники екскреторної функції нирок щурів за умов водного навантаження ($\bar{x} \pm Sx$)

Показники	Контроль, n=7	Вінборон	
		Одноразово, n=7	8 днів, n=7
Діурез, мл/2 год 100 г	3,3±0,24	4,1±0,07 $P < 0,01$	4,2±0,24 $P < 0,05$
Концентрація креатиніну в сечі, ммоль/л	1,23±0,05	0,94±0,06 $P < 0,01$	0,83±0,04 $P < 0,05$
Концентрація креатиніну в плазмі крові, мкмоль/л	73,8±3,07	127,29±4,83 $P < 0,001$	171,0±19,6 $P < 0,001$
Екскреція креатиніну, мкмоль/2 год 100 г	4,06±0,27	3,86±0,24	3,42±0,23
Концентраційний індекс креатиніну, од.	16,78±1,14	7,34±0,32 $P < 0,001$	5,25±0,63 $P < 0,001$
Швидкість клубочкової фільтрації, мкл/хв	462,76±38,27	252,46±11,28 $P < 0,001$	183,94±26,94 $P < 0,001$
Реабсорбція води, %	93,92±0,37	86,23±0,56 $P < 0,001$	78,84±3,14 $P < 0,001$
Концентрація білка в сечі, мг/л	0,03±0,001	0,04±0,001 $P < 0,01$	0,05±0,003
Екскреція білка, мг/2 год 100 г	0,12±0,04	0,16±0,01 $P < 0,01$	0,19±0,02
Екскреція білка, мг/100 мкл КФ	0,03±0,007	0,06±0,002 $P < 0,01$	0,1±0,01 $P < 0,001$
Концентрація іонів калію в сечі, ммоль/л	8,0±0,76	7,43±2,74	13,28±11,76 $P < 0,05$
Екскреція іонів калію з сечею, мкмоль/2 год 100 г	26,7±3,17	30,75±2,74	56,7±10,88 $P < 0,05$
Натрій/калієвий коефіцієнт сечі, од	0,09±0,008	0,19±0,03 $P < 0,05$	0,08±0,008

Примітка: тут і надалі КФ – клубочковий фільтрат

парату за умов водного навантаження свідчать показники ниркового транспорту натрію (табл. 2). Концентрація натрію, як основного осмотично активного іону, в сечі зростала в 1,7 -1,3 рази ($P<0,05$). Екскреція іонів натрію, стандартизована відносно ШКФ (на 100 мкл КФ), після одноразового уведення вінборону збільшилася в 3,9 рази, а

після курсового - в 4,6 рази, що призвело до зниження концентрації цього іону у плазмі крові на 6,9%. Проксимальна реабсорбція іонів натрію зменшилася після одноразового уведення в 2 рази, після курсового - в 3,2 рази ($P<0,001$), а стандартизована відносно ШКФ - зменшилася на 8,8% та 22%, відповідно. При цьому, стан-

аблиця 2

Нирковий транспорт іонів натрію у щурів після введення вінборону (20 мг/кг) за умов водного навантаження ($x \pm Sx$)

Показники	Контроль, n=7	Вінборон	
		Одноразово, n=7	8 днів, n=7
Концентрація іонів натрію в сечі, ммоль/л	0,76±0,09	1,32±0,17 P<0,05	0,99±0,05 P<0,05
Екскреція іонів натрію, мкмоль/2 год 100 г	2,59±0,45	5,41±0,62 P<0,01	4,13±0,38 P<0,05
Екскреція іонів натрію, мкмоль/ 100 мкл КФ	0,55±0,07	2,17±0,28 P<0,001	2,57±0,44 P<0,001
Концентрація іонів натрію в плазмі крові ммоль/л	149,6±1,76	148,6±2,17	139,3±1,94 P<0,01
Фільтраційний заряд іонів натрію, мкмоль/хв	69,46±6,33	37,57±1,94 P<0,001	25,37±3,50 P<0,001
Абсолютна реабсорбція іонів натрію, мкмоль/хв	69,43±6,32	37,52±1,95 P<0,001	25,34±3,50 P<0,001
Відносна реабсорбція іонів натрію, %	99,97±0,02	99,88±0,01 P<0,001	99,85±0,02 P<0,001
Нирковий кліренс іонів натрію, мл/2 год	0,02±0,003	0,04±0,004 P<0,01	0,03±0,003 P<0,05
Концентраційний індекс іонів натрію, од	0,005±0,0006	0,009±0,001 P<0,05	0,007±0,0004 P<0,05
Кліренс безнатрієвої води, мл/2 год	3,31±0,23	4,09±0,07 P<0,01	4,12±0,24 P<0,05
Проксимальна реабсорбція іонів натрію, ммоль/2 год	7,84±0,73	3,89±0,22 P<0,001	2,47±0,41 P<0,001
Проксимальна реабсорбція іонів натрію, ммоль/100 мкл КФ	14,05±0,20	12,81±0,21 P<0,01	10,96±0,37 P<0,001
Дистальний транспорт іонів натрію, мкмоль/2 год	495,29±37,63	608,95±17,33 P<0,05	570,89±26,41
Дистальний транспорт іонів натрію, мкмоль/100 мкл КФ	0,9±0,05	2,03±0,09 P<0,001	2,95±0,47 P<0,001

дартизований дистальний транспорт іонів натрію зріс після одноразового уведення в 2,2 рази, після курсового - в 3,3 рази ($P<0,001$). Завдяки тубулогломерулярному зворотному зв'язку це привело до зменшення фільтраційного заряду іонів натрію, відповідно, в 1,8-2,7 рази ($P<0,001$) та канальцевого завантаження. Оскільки після курсового уведення вінборону екскреція іонів калію зросла вдвічі ($P<0,05$), це вирівняло натрій/калієвий коефіцієнт сечі до рівня контрольних тварин, в той час, як після одноразового уведення препарату цей показник збільшувався вдвічі (табл. 1).

Зміни, що відбулися в екскреторній та іонорегулювальній функціях позначилися і на основних

показниках кислотнорегулювальної функції нирок (табл. 3). Одноразове введення вінборону не вплинуло на показники валової екскреції титрованих кислот і аміаку. Незважаючи на те, що відносно ШКФ екскреція титрованих кислот зросла в 1,9 рази, екскреція аміаку в 2,1 рази, амонійний коефіцієнт сечі суттєвих змін не зазнав. Значно зросла концентрація протонів у сечі (в 3,2 рази) і їх екскреція (в 2,6 рази), хоча відносно зменшеної ШКФ ці показники не змінилися.

Після тривалого (8 діб) уведення препарату, на відміну від одноразового, концентрація і екскреція протонів не відрізнялася від показників контролю, а екскреція протонів відносно ШКФ зросла в 2,6

Таблиця 3

Вплив вінборону (20 мг/кг) на показники кислотновидільної функції нирок щурів за умов водного навантаження ($\bar{x} \pm Sx$)

Показники	Контроль, n=7	Вінборон	
		Одноразово n=7	8 днів, n=7
pH сечі, од	6,46±0,09	6,98±0,08 P<0,001	6,54±0,08
Екскреція титрованих кислот, мкмоль/2 год 100 г	50,06±10,63	51,09±7,71	87,75±3,81 P<0,01
Екскреція титрованих кислот, мкмоль/100 мкл КФ	10,62±1,76	20,32±2,88 P<0,05	54,26±8,13 P<0,001
Екскреція аміаку, мкмоль/2 год 100 г	72,42±11,75	83,16±6,14	158,28±7,77 P<0,001
Екскреція аміаку, мкмоль/100 мкл КФ	15,51±1,89	33,01±2,05 P<0,001	96,93±14,05 P<0,001
Амонійний коефіцієнт, од	1,52±0,09	1,81±0,24	1,80±0,05 P<0,05
Концентрація протонів у сечі, нмоль/л	0,39±0,08	0,12±0,02 P<0,01	0,32±0,06
Екскреція протонів з сечею, нмоль/2 год 100 г	1,28±0,26	0,49±0,09 P<0,01	1,30±0,22
Екскреція протонів з сечею, нмоль/100 мкмоль КФ	0,29±0,07	0,19±0,03	0,74±0,09 P<0,01

раза ($P<0,01$). Статистично значимо зростали валові показники екскреції титрованих кислот і аміаку, відповідно в 1,8 і 2,2 раза порівняно з контролем. Відносно ШКФ екскреція титрованих кислот збільшилася в 5,1 раза, екскреція аміаку в 6,1 раза, амонійний коефіцієнт зріс в 1,2 раза. pH сечі після одноразового введення вінборону зріс на 8%, після курсового - кислотність не відрізнялася від показника контролю.

Аналізуючи отримані нами дані, слід зазначити, що за дії вінборону мають місце ознаки адекватної реакції внутрішньониркових систем авторегуляції у відповідь на зміну транспортних процесів в нефроні. Більш детальний аналіз досліджуваних показників свідчить про те, що значне зниження ШКФ під впливом вінборону в обраній нами дозі, вірогідніше всього, не обумовлене прямим ушкодженням судинно-клубочкового апарату нирок. На користь цього твердження може бути аргумент вірогідного збільшення натрійурезу, оскільки основна кількість іонів натрію із люмінальної рідини реабсорбується в проксимальному відділі нефрону [6]. Сукупність показників зростання екскреції іонів натрію і білку свідчить про те, що за умов водного навантаження у дослідних тварин має місце зниження їх проксимального транспорту. Крім того, зниження кліренсу креатиніну може свідчити про адекватний характер даного явища, спрямованого на зменшення каналцевого завантаження

речовин і запобігання ниркових втрат [4]. Про більш виразний характер порушень функціонального стану каналцевого відділу нефрону, порівняно з судинно-клубочковим апаратом, свідчить також зниження показника реабсорбції води і концентраційного індексу креатиніну (табл. 1). За даними літератури [10] більш низький рівень концентраційного індексу креатиніну є ознакою концентруючої здатності нирок. Можливо, вірогідне збільшення екскреції натрію як осмотично активного іону і більш низькі параметри реабсорбції води за дії вінборону є наслідком перевантаження транспортних можливостей дистального відділу нефрону на тлі зниження проксимальної реабсорбції речовин.

Висновок

Нефротропний ефект вінборону в дозі 20 мг/кг проявляється змінами показників іонорегулювальної, екскреторної та кислотнорегулювальної функцій нирок, виразність змін яких зростає зі збільшенням тривалості застосування препарату. Виявлені відхилення в діяльності нирок обумовлені, головним чином, депресією каналцевого транспорту на рівні нефрону, що проявляється збільшенням екскреції іонів натрію і білка, зниженням концентраційного індексу креатиніну і супроводжується зниженням швидкості клубочкової фільтрації.

Перспективи подальших досліджень

Оскільки вінборон у досліджуваній дозі проявив виражений депресивний вплив на транспортні процеси в каналцевому апараті нирок, що супроводжувалось салуретичний ефектом зі зниженням швидкості клубочкової фільтрації, доцільно провести скринінгові дослідження нефротропної дії препарату при введенні його в менших дозах.

Література. 1. "Вінборон" - новий вітчизняний спазмолітик з гастропротекторною дією / Н. Г. Черноіван, В. М. Чернобривий, Г. І. Степанюк [та ін.] // Сучасна гастроентерол. - 2010. - № 3 (53). - С. 54-57. 2. Іванова Е. Г. Кардіопротекторні властивості вінборону та тіотриазоліну за показниками ЕКГ за умов гострої експериментальної доксорубіцинової кардіоміопатії / Е. Г. Іванова, Г. І. Степанюк, Н. І. Іванова / Клінічна фармакологія та фармакотерапія захворювань у світлі доказової медицини. Мат-ли VII Всеукр. Наук.-практ. конф. з міжн. участю з клініч. фармакології. 25-26 листопада 2013. - Вінниця, Нілан-ЛТД, 2013. - С. 81-83. 3. Исследование острой и хронической токсичности вінборона / В.В. Данильчук, Р. П. Пискун, О. Г. Вовк [та ін.] / Фенікаберан (Вінборон) і бензофураоканін: нові підходи до фармакотерапії запальних та ішемічних процесів: Мат-ли наук.-практ. конф., присвяч. 80-річчю від дня народження проф. О. О.Столярчука, 29 вересня 2000 р. - Вінниця: Тезис. - 2000. - С. 28-33. 4. Нарушения функционального состояния почек крыс при введении четыреххлористого углерода / А. И. Гоженко, С. И. Долوماتов, Л. В. Гончарова, Е. А. Долوماتова // Нефрология. - 2004. - Т. 8, № 1. - С. 67-70. 5. Наточин Ю. В. Новый подход к интегративной функциональной характеристике почек при разных типах диуреза / Ю. В. Наточин, А. В. Кутина // Нефрология. - 2009. - Т. 13, № 3. - С. 19-23. 6. Рябов С. И. Функциональная нефрология / С. И. Рябов, Ю. В. Наточин. - СПб: Лань, 1997. - 304 с. 7. Сергеев С. В. Функциональный стан печінки щурів з експериментальним токсичним гепатитом за умов лікування їх вінбороном, токоферолом та легалоном / С. В. Сергеев // Ліки. - 2000. - № 6. - С. 65-69. 8. Степанюк Г.І. "Вінборон" - лікарський засіб з політропними ефектами / Г. І. Степанюк, О. О. Пентюк, Р. П. Пискун. - Вінниця: Континент - Примс, 2007. - 243. с. 9. Черноіван Н. Г. Вплив "Вінборону" на величину протизапальної та знеболюючої дії диклофенаку при ад'ювантному артриті / Н. Г. Черноіван, Н. І. Волощук, Т. А. Бухтіярова // Фармакол. і лікарська токсикоз. - 2008. - №

1-3. - С. 57-59. 10. Шюк О. Функциональное исследование почек / О. Шюк. - Авиценум, Прага, 1981. - 344с.

ИЗМЕНЕНИЯ ПОКАЗАТЕЛЕЙ ЭКСКРЕТОРНОЙ ФУНКЦИИ ПОЧЕК КРЫС ПОД ВЛИЯНИЕМ ВИНБОРОНА

В. В. Гордиенко, Р. Б. Косуба

Резюме. Исследовано влияние вінборона (20 мг/кг, per os) после однократного и курсового (8 суток) введения на показатели выделительной функции почек крыс на фоне водной загрузки. Вінборон нарушает функциональное состояние почек, степень выраженности которого возрастает при курсовом применении препарата. Депрессия транспортных процессов на уровне проксимального отдела нефрона сопровождается увеличением экскреции ионов натрия и белка, снижением концентрационного индекса креатинина и уменьшением скорости клубочковой фильтрации.

Ключевые слова: вінборон, функции почек, водная нагрузка.

CHANGES OF EXCRETORY FUNCTION OF RATS' KIDNEYS UNDER THE INFLUENCE OF VINBORON

V. V. Gordiyenko, R. B. Kosuba

Abstract. The influence of вінборон (200mg/kg per os) after a single and a course (8 days) administration on the excretory indexes of rats' kidneys against a background of water loading has been studied. Вінборон has caused disorders of excretory, ion-regulatory and oxygen-regulatory functions, the degree of their expression being more intense at course administration of the preparation. Вінборон has caused depression of transport processes at the level of nephron tubular apparatus, being accompanied by increasing excretion of sodium and protein ions, decreasing creatinin concentration index and lowering a rate of glomerular filtration.

Key words: вінборон, renal function, water loading.

Clin. and experim. pathol. - 2014. - Vol.14, №2 (48).-P.47-51.

Надійшла до редакції 20.05.2014

Рецензент – проф. Ю.Є. Роговий

© В.В. Гордієнко, Р.Б. Косуба, 2014