

ВПЛИВ ДИЛТІАЗЕМУ НА ФУНКЦІОНАЛЬНИЙ СТАН НИРОК НА ПОЧАТКОВІЙ СТАДІЇ РОЗВИТКУ СУЛЕМОВОЇ НЕФРОПАТІЇ

Буковинський державний медичний університет, Чернівці

За останні роки з'явилася чимала кількість наукових повідомлень про нефропротекторні ефекти блокаторів кальцієвих каналів (БКК), які сповільнюють прогресування патологічних процесів нирок [2; 6; 7]. Пряма судинорозширювальна реакція, підтримка авторегуляції під час симпатичної стимуляції, антисклеротична дія препаратів на паренхіму нирок оптимізують реноваскулярну гемодинаміку [8; 9]. Водночас нефропротекторний потенціал цього класу лікарських засобів залишається недостатньо розкритим. На нашу думку, необхідність комбінування БКК з представниками інших фармакологічних груп у клініці й обмеженість вибору адекватної експериментальної моделі зумовлюють певні труднощі даних досліджень. Можливо, що використання сулемової нефропатії — патології з переважним ушкодженням тубуло-інтерстиційних структур нефрону дозволить розширити уявлення про фармакологічні властивості та доповнить ниркову фармакодинаміку БКК.

Мета дослідження — з'ясувати зміни функціонального стану нирок та охарактеризувати реакції клубочкових і канальцевих процесів під впливом дилтіазему на початковій стадії розвитку експериментальної сулемової нефропатії у щурів.

Матеріали та методи дослідження

Досліди проведені на 18 білих нелінійних щурах масою 0,15–0,17 кг, яких утримували

на гіпонатрієвому режимі харчування з вільним доступом до відстояної водогінної води. Сулему вводили одноразово внутрішньочеревинно дозою 5 мг/кг маси тіла [4]. Через 2 год після моделювання нефропатії групі щурів зондом внутрішньошлунково вводили дилтіазем ("Sanofi", Франція) дозою 5 мг/кг на 1 % слизу крохмалю в об'ємі 5 мл/кг маси тіла. Через 30 хв усім щурам здійснювали водне навантаження внутрішньошлунковим введенням водопровідної води кількістю 5 % від маси тіла та поміщали в індивідуальні обмінні клітки для збору сечі впродовж 2 год. Евтаназію тварин проводили під нембуталовим наркозом (1%-й розчин етаміналу натрію, 20 мг/кг), дотримуючись положення «Європейської конвенції по захисту хребетних тварин, яких використовують в експериментальних та інших наукових цілях» (Страсбург, 1986). У сечі та плазмі крові визначали концентрацію іонів натрію за методом фотометрії полум'я на ФПЛ-1. Концентрацію креатиніну в сечі — за методом Фоліна, у плазмі крові — за методом Попера у модифікації Мерзона [1] за реакцією з пікриновою кислотою з подальшим колориметруванням на спектрофотометрі СФ-46. Білок у сечі визначали за реакцією з сульфосаліциловою кислотою [3]. Вимірювання рН сечі здійснювали за допомогою мікробіоаналізатора "Redelky" (Угорщина). Показники стандартизували та визначали за загальноновизнаними формулами [5]. Статистичну обробку

проводили за допомогою комп'ютерної програми "Statgraphics". Вірогідність визначали за t-критерієм Стьюдента.

Результати дослідження та їх обговорення

Отримані експериментальні дані свідчать (табл. 1), що, порівняно з контрольними даними, у щурів із сулемовою нефропатією на 47 % знижувалося сечовиділення. Розрахунки показали відповідне зменшення відносного діурезу. Зростала на 9,8 % концентрація креатиніну в сечі. За рахунок підвищення вмісту креатиніну в плазмі крові (на 34,4 %) концентраційний індекс ендogenous креатиніну знижувався на 17,8 %. Спостерігалось падіння на 55,9 % швидкості клубочкової фільтрації. Екскреція креатиніну зменшувалася на 41,3 %. Відносна реабсорбція води знижувалася на 1,4 %.

За умов патологічного процесу концентрація білка в сечі підвищувалася на 378,3 %. Виділення білка з сечею збільшувалося на 161,5 %. При перерахунку за швидкістю клубочкової фільтрації показник екскреції білка зростав на 533,3 %.

Після разового введення дилтіазему щурам із сулемовою нефропатією виділення сечі було також вірогідно меншим, ніж у інтактних тварин (див. табл. 1). При цьому показник діурезу відрізнявся лише на 33,8 % від контролю. Концентрація креатиніну в сечі практично досягала вихідного рівня і порівняно з нелікованими щурами була на 5 % нижчою. Зберігалось підвищення (на 30 %)

Зміни екскреторної функції нирок після разового введення дилтіазему щурам на початковій стадії сулемової нефропатії за умов водного навантаження, $\bar{x} \pm Sx$, n=6

Показник	Контроль	Сулемова нефропатія	Сулемова нефропатія та дилтіазем
Діурез, мл/(2 год·100 г)	3,020±0,256	1,600±0,336*	2,000±0,312*
Концентрація креатиніну в сечі, ммоль/л	0,920±0,015	1,010±0,015*	0,960±0,012**
Екскреція креатиніну, мкмоль/2 год	2,760±0,208	1,620±0,342*	1,910±0,296*
Концентрація креатиніну в плазмі крові, ммоль/л	55,80±3,68	75,00±4,50*	72,60±6,11*
Швидкість клубочкової фільтрації, мкл/хв	422,21±47,46	186,250±41,469*	241,050±50,839*
Концентраційний індекс креатиніну, од.	16,790±1,024	13,810±0,983*	13,670±0,859*
Реабсорбція води, %	93,900±0,401	92,560±0,492*	92,430±0,560*
Концентрація білка, г/л	0,0046±0,0006	0,022±0,002*	0,0090±0,0012* **
Екскреція білка, мг/2 год	0,0130±0,0005	0,0340±0,0065*	0,017±0,003**
Екскреція білка, мг/100 мкл клубочкового фільтрату	0,0030±0,0005	0,0190±0,0016*	0,0070±0,0011* **

Примітка. У табл.1, 2: * — вірогідність порівняно з контрольними показниками (P<0,05); ** — вірогідність порівняно з показниками при сулемовій нефропатії (P<0,05).

концентрації креатиніну в плазмі крові, його кліренс суттєво не змінювався. Порівняно з показниками при нефропатії, під впливом дилтіазему спостерігалось зниження концентрації креатиніну в плазмі крові та підвищення його екскреції з сечею. Швидкість клубочкової фільтрації дещо зростала і різниця з вихідними даними становила 42,9 %. Відносна реабсорбція води була нижчою, ніж у контрольних щурів, на 1,6 %.

Концентрація білка в сечі та його виділення після застосування дилтіазему при сулемовій нефропатії зменшилися на

50 %. Стандартизація показника за швидкістю клубочкової фільтрації показала зниження протеїнурії. Екскреція білка хоча і перевищувала контрольний рівень на 133 %, однак на 63,2 % була меншою, ніж у щурів, які не отримали препарат.

Дослідження іонорегулювальної функції нирок показало (табл. 2), що на початковій стадії сулемової нефропатії на 28,5 % знижується вміст іонів натрію в сечі при збільшенні їх концентрації у плазмі крові на 15,8 %. Указані зміни спричинюють падіння на 50 % концент-

раційного індексу цього електроліту. Двогодинний натрійурез зменшується на 62,8 %. Падіння фільтраційного заряду іонів натрію становить 49,3 %, його екскреторна фракція знижується на 95,8 %. Трансканальцевий транспорт іонів натрію зменшується як у проксимальному (на 49,3 %), так і в дистальному (на 40,0 %) відділах нефрону. Стандартизовані за об'ємом клубочкового фільтрату показники демонструють аналогічні зміни дистального транспорту та збільшення на 14,3 % проксимальної натрієвої реабсорбції. Відносна реаб-

Таблиця 2

Зміни ниркового транспорту іонів натрію після разового введення дилтіазему щурам на початковій стадії сулемової нефропатії за умов водного навантаження, $\bar{x} \pm Sx$, n=6

Показник	Контроль	Сулемова нефропатія	Сулемова нефропатія та дилтіазем
Концентрація іонів натрію в сечі, ммоль/л	0,490±0,026	0,350±0,017*	0,550±0,333**
Концентрація іонів натрію в плазмі крові, ммоль/л	125,500±0,900	145,41±1,45*	127,920±2,291**
Екскреція іонів натрію, мкмоль за 2 год	1,480±0,188	0,550±0,118*	1,050±0,124**
Екскреція іонів натрію, мкмоль/100 мкл клубочкового фільтрату	0,360±0,028	0,31±0,02	0,510±0,072**
Фільтраційний заряд іонів натрію, мкмоль/хв	53,240±6,366	27,010±5,945*	31,330±7,091*
Екскреторна фракція іонів натрію, мкмоль/хв	0,120±0,001	0,0050±0,0001*	0,008±0,001**
Відносна реабсорбція іонів натрію, %	99,970±0,002	99,980±0,001*	99,960±0,005**
Концентраційний індекс натрію, од.	0,004±0,001	0,0020±0,0013*	0,0040±0,0003**
Проксимальна реабсорбція іонів натрію, ммоль/хв	6,010±0,733	3,010±0,666*	3,500±0,806
Дистальний транспорт іонів натрію, мкмоль за 2 год	378,650±34,292	231,110±47,740*	259,900±44,575*
Проксимальна реабсорбція іонів натрію, ммоль/мл клубочкового фільтрату	11,780±0,121	13,460±0,174*	11,830±0,274**
Дистальний транспорт іонів натрію, мкмоль/мл клубочкового фільтрату	0,760±0,045	1,080±0,074*	0,960±0,055*



сорбція іонів натрію підвищується.

На фоні введення дилтіазему вміст іонів натрію у досліджуваних рідинах досягає контрольного рівня і його концентраційний індекс відновлюється (див. табл. 2). При цьому концентрація іонів натрію в сечі та плазмі крові перевищує показники у нелікованих шурів на 57,1 і 12,0 % відповідно. Підвищується на 91,6 % натрійурез. Хоча фільтраційне завантаження іонами натрію зростає, показник на 46,1 % менший, ніж у контролі. Після застосування дилтіазему підвищується екскреторна фракція іонів натрію на 60 %. Зменшується відносна реабсорбція цього електроліту. Аналіз транс-тубулярного транспорту іонів натрію не показує значних зрушень реабсорбції під впливом дилтіазему. Про відновлення канальцевих процесів свідчать стандартизовані за клубочковою фільтрацією показники. Проксимальна реабсорбція збільшилася на 12,1 % і наблизилася до вихідного значення. Дистальний транспорт іонів натрію хоч був і вищий за контроль, однак ця різниця стала меншою і становила 26,3 %.

Отже, разове введення дилтіазему сповільнює прогресування ренальної дисфункції при розвитку токсичної нефропатії. Селективна вазодилатація аферентних артеріол призводить до збільшення притоку крові до клубочків. Зниження протеїнурії відображає зменшення проникності гломерулярної базальної мембрани. Це пояснюється збереженням гідростатичного тиску в капілярах клубочка під впливом БКК. Припиняється зростання креатиніну в плазмі крові та збільшується його концентрація у сечі. Указані зміни свідчать про покращання фільтраційної функції нирок під впливом дилтіазему. При цьому зберігається притаманний БКК діуретичний ефект. Оптимізація клубочкового сектора та зниження від-

носної реабсорбції води підтримує сечовиділення.

У свою чергу, покращання стану ниркового фільтра зменшує пасаж макромолекул у мезангій і формування тубуло-інтерстиційних змін. У результаті проявляється модулюючий вплив дилтіазему на канальцевий відділ нефрону. Зниження потенціалу ендогенних вазоконстрикторів під впливом БКК перешкоджає прогресуванню ушкодження проксимального відділу нефрону. Спрацьовує канальцево-канальцевий баланс, про що свідчить посилення екскреції іонів натрію за рахунок пригнічення дистальних процесів. Підвищення кровопостачання позитивно змінює фільтраційне завантаження іонами натрію, що, як і підвищений натрійурез, стабілізує вміст цього електроліту у плазмі крові.

Висновки

1. Разове внутрішньошлункове введення дилтіазему (5 мг/кг) через 2 год після моделювання сулемової нефропатії сповільнює розвиток ренальної дисфункції внаслідок активації швидкості клубочкової фільтрації та модуляції стану ниркового фільтра.

2. Відновлення проксимального транспорту іонів натрію та зниження реакції дистального сектора відображаються на стані канальцево-канальцевого балансу і підтимують натрійуретичну функцію нирок під впливом дилтіазему.

3. Одержані результати свідчать про нефропротекторну дію дилтіазему на початку розвитку сулемової нефропатії та зумовлюють перспективність подальших досліджень ренального впливу залежно від умов розвитку патології та терміну лікування препаратом.

ЛІТЕРАТУРА

1. Берхин Е. Б. Методы экспериментального исследования почек и водно-солевого обмена / Е. Б. Берхин, Ю. И. Иванов. – Барнаул : Алтайское книж. изд-во, 1972. – 199 с.

2. Коломиец В. В. Эффективность антигипертензивной терапии фелодипином у больных с эссенциальной гипертензией с различной чувствительностью артериального давления к солевой нагрузке / В. В. Коломиец, К. А. Бобрышев, С. В. Мищенко // Украинський кардіологічний журнал. – 2005. – № 1. – С. 44–46.

3. Михеева А. И. Сульфосалициловый метод определения белка в моче / А. И. Михеева, И. А. Богодарова // Лабораторное дело. – 1969. – № 7. – С. 441–442.

4. Роговий Ю. Є. Патолофізіологічний аналіз поліуричної стадії гострої ниркової недостатності при сулемовій інтоксикації / Ю. Є. Роговий, О. В. Злотар, Л. О. Філіпова // Буковинський медичний вісник. – 2006. – Т. 10, № 2. – С. 108–111.

5. Рябов С. И. Функциональная нефрология / С. М. Рябов, Ю. В. Наточин. – СПб. : Лань, 1997. – 304 с.

6. *Lecarnidipin* in patients with chronic renal failure: the ZAFRA Study / N. R. Robeles, J. Ocon, C. F. Gomez [et al.] // *Renal Failure*. – 2005. – N 1. – P. 73–80.

7. *Calcium Channel Blockers and Renal Disease*; [ed. by Nicolas Roberto Robles] // *Cerebrovascular Research and Disorders*. – Nova Science Publishers, 2009. – 181 p.

8. Hayashi K. L-/T-type Ca channel blockers for kidney protection: ready for sophisticated use of Ca channel blockers / K. Hayashi // *Hypertens Res*. – 2011. – № 34 (8). – P. 910–912.

9. Shilliday I. R. Calcium channel blockers for preventing acute tubular necrosis in kidney transplant recipients (Review) / I. R. Shilliday, M. Sherif. – JohnWiley & Sons Ltd., 2009. – 41 p.

