

А.І. Гоженко, Н.Д. Філіпець

Функціональний стан нирок після активації аденозинтрифосфатчутливих калієвих каналів при експериментальній гострій гіпоксії

В експериментах на нелінійних білих щурах із моделлю гострої гіпоксії вивчено зміни функціонального стану нирок після разового внутрішньошлункового введення оригінального фторвмісного активатора аденозинтрифосфатзалежних калієвих ($K_{ATФ}$) каналів флокаліну в дозі 5 мг/кг на тлі водного індукованого діурезу. Показано, що під впливом флокаліну за умов дії прогіпоксичних факторів: нітриту натрію (в дозі 50 мг/кг, підшкірно) та динітрофенолу (в дозі 3 мг/кг, внутрішньоочеревинно), активуються воломорегульовальна, іонорегульовальна та екскреторна функції нирок. Ренальні ефекти після активації $K_{ATФ}$ -каналів у щурів із гістогемічною гіпоксією були спричинені змінами каналцевих та, переважно, клубочкових процесів. Підвищення швидкості клубочкової фільтрації, відновлення енергозалежної дистальної реабсорбції іонів натрію, зменшення їх втрати з сечею, зниження протеїнурії після введення флокаліну за умов розвитку гострої гіпоксії доповнюють спектр протективних ефектів вітчизняного активатора $K_{ATФ}$ -каналів.

Ключові слова: нирки, аденозинтрифосфатчутливі калієві канали, гостра гіпоксія, флокалін.

ВСТУП

У механізмах відновлення порушеного кисневого гомеостазу особливу роль відіграють аденозинтрифосфатзалежні калієві ($K_{ATФ}$) канали. Їх відкриття, у відповідь на зниження внутрішньоклітинного пулу АТФ, адаптаційно стабілізує енергетично залежні процеси, активує функціональні відповіді та фізіологічну реакцію організму на гіпоксію. Унікальна здатність $K_{ATФ}$ -каналів забезпечувати взаємозв'язок метаболічних процесів й електрофізіологічного стану клітин зумовлює їх використання як мішеней для дослідження засобів медикаментозної корекції поліорганних патологічних змін, що спричинені різними формами гіпоксії. Встановлення ефекторної ролі цих каналів у реалізації кардіопротекторного впливу переривчастої гіпоксії – феномену «ішемічного прекодиціонування», найбільш ефективного способу зменшення розмірів

інфаркту міокарда, спонукало до інтенсивного пошуку і вивчення фармакологічних активаторів калієвих каналів. Про високий потенціал представників цього класу переконливо свідчать дані експериментальних досліджень кардіопротективних механізмів оригінального вітчизняного фторвмісного активатора $K_{ATФ}$ -каналів флокаліну [1–4]. Відповідність виявлених енерготропних, антигіпоксичних і антиоксидантних ефектів ендогенним механізмам захисту серця при гіпоксії, які опосередковані активацією $K_{ATФ}$ -каналів сарколемальних і мітохондріальних клітинних мембран, а також остаточно не встановлена функціональна їх значимість для більшості тканин викликають інтерес щодо розширення уявлень про фармакодинаміку флокаліну.

Відсутність вираженої нозології та специфічних системних порушень при неадекватному забезпеченні киснем передбачає вплив флокаліну на інші органи-мішені гіпоксії, які

© А.І. Гоженко, Н.Д. Філіпець

потребують корекції. Істотний енергодефіцит спричинює мембранодеструктивні процеси у нефроцитах, значні зміни структурно-функціональної організації і розвиток хронічної хвороби нирок. $K_{ATФ}$ -канали ідентифіковані у каналцевою відділі нефрону, у кортикальних збірних трубочках [5]. Однак значення калієвих каналів у ренопротекції та вплив модуляторів їх активності на діяльність нирок при переважній недостатності кисню у патогенезі розвитку нефрологічних захворювань практично не вивчені.

Згідно з даними наших останніх досліджень, встановлено низку нефротропних ефектів нового фторвмісного активатора $K_{ATФ}$ -каналів. Так, виявлено здатність флокаліну після функціональних водно-сольових навантажень організму щурів активувати водо-, іоно- та кислоторегулювальну функції нирок унаслідок впливу як на клубочкові, так і на каналцеві енергозалежні процеси. Наступні експерименти продемонстрували коригуючий вплив вітчизняного відкривача калієвих каналів на прямі маркери розвитку та прогресування патології нирок: суттєве підвищення швидкості клубочкової фільтрації (ШКФ) та антипротеїнуретична дія засвідчили потенційну здатність флокаліну сповільнювати формування токсичної сулемової нефропатії [6–8]. Отже, відповідність отриманих ефектів флокаліну стратегії сучасної нефропротекції, яка спрямована на збереження ниркових реакцій, попередження зниження ШКФ, реверсію протеїнурії стала підґрунтям для припущення захисної дії активатора $K_{ATФ}$ -каналів при ренальній дисфункції, індукованої швидким зниженням доставки кисню до нефроцитів.

Метою нашої роботи було вивчення змін функціонального стану нирок у щурів після разової активації $K_{ATФ}$ -каналів за умов розвитку гострої гіпоксії та оцінка кардіопротективної ефективності флокаліну при ренальному пошкодженні гіпоксичного генезу.

МЕТОДИКА

Досліди виконували на 30 лабораторних нелінійних білих щурах масою 0,15–0,17 кг, яких утримували у звичайних умовах віварію на гіпонатрієвому раціоні харчування (зерно пшениці) з вільним доступом до відстояної водопровідної води. Роботу з експериментальними тваринами проводили відповідно до національних вимог «Загальних етичних принципів експериментів на тваринах» (Київ, 2011), узгоджених із положенням «Європейської конвенції про захист хребетних тварин, що використовуються для експериментів та інших наукових цілей» (Страсбург, 1986).

Для моделювання гострої гіпоксії підшкірно щурам I групи вводили 1%-й розчин метгемоглобінотворювача нітриту натрію (НН) у дозі 50 мг/кг і через 30 хв – внутрішньо-оочередивно 0,1%-й розчин 2,4-динітрофенолу (ДНФ) у дозі 3 мг/кг. Після введення НН розвивалася гемічна гіпоксія середнього ступеня важкості. ДНФ є класичним агентом, який викликає розвиток тканинної гіпоксії внаслідок розщеплення процесів окиснення і фосфорилування [9]. Отже, за умов нашої модифікації виникає комбінована гемічна і гістотоксична гіпоксія. Щурам II групи перед ДНФ внутрішньошлунково через металевий зонд вводили субстанцію флокаліну в дозі 5 мг/кг на 1 % слизу крохмалю в об'ємі 5 мл/кг. Функціональний стан нирок досліджували за умов індукованого водного діурезу: інтактним (контрольна група) і дослідним щурам внутрішньошлунково через металевий зонд вводили підігріту до 37°C водопровідну воду в кількості 5 % від маси тіла. Через 2 год від початку експерименту під легким ефірним наркозом проводили евтаназію щурів. У сечі та в плазмі крові визначали концентрацію іонів натрію і калію методом полум'яної фотометрії на ФПЛ-1, креатинін у сечі визначали на КФК-2 за методом Фоліна, у плазмі крові – за методом Поппера в модифікації Мерзона за реакцією з пікриновою кислотою із наступним колориметруванням на спектро-

фотометрі СФ-46 [10]. Концентрацію білка в сечі досліджували сульфосаліциловим методом [11]. Показники, які характеризували функціональний стан нирок, розраховували за загальноновизнаними формулами. Статистичну обробку отриманих результатів проводили за допомогою комп'ютерної програми "Statgrafics" з використанням критерію t Стьюдента.

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

У результаті проведених експериментів було встановлено, що після разового введення флокаліну в дозі 5 мг/кг шурам знижений

за умов розвитку гострої гіпоксії на 17,5 % показник діурезу сягав контрольного значення (табл. 1). Під впливом прогіпоксичних чинників НН і ДНФ підвищувалася проникність стінки ниркових каналців і відносна реабсорбція води достовірно зростала. Знижувалося виділення води, необхідної для розчинення речовин, що екскретуються нирками і на 18,2 % зменшувався кліренс вільної від іонів натрію води. Після активації K_{ATP} -каналів зберігався підвищений рівень відносної реабсорбції води, але виділення осмотично вільної води знижувалося до контрольних значень. Під впливом флокаліну транспорт іонів натрію у проксимальному

Таблиця 1. Показники функцій нирок після разового внутрішньошлункового введення флокаліну (5 мг/кг) шурам за умов розвитку гострої гістогемічної гіпоксії при водному індукованому діурезі в об'ємі 5% від маси тіла ($\bar{x} \pm Sx$; $n=10$)

Показники	Інтактні шури (контроль)	Гостра гіпоксія (I група)	Гостра гіпоксія і введення флокаліну (II група)
Діурез, мл/2 год·100г	3,26 ± 0,147	2,69 ± 0,164 P<0,05	3,25 ± 0,260
Концентрація креатиніну у сечі, ммоль/л	0,82 ± 0,106	1,65 ± 0,085 P<0,01	1,40 ± 0,139 P<0,01
Екскреція креатиніну, мкмоль/2 год·100г	2,65 ± 0,268	4,39 ± 0,140 P<0,001	4,72 ± 0,820 P<0,05
Концентрація креатиніну у плазмі крові, ммоль/л	36,0 ± 8,00	31,5 ± 3,75	25,5 ± 4,00
Кліренс вільної від іонів натрію води, мл/2 год·100г	3,25 ± 0,148	2,66 ± 0,159 P<0,05	3,24 ± 0,258
Відносна реабсорбція води у каналцях, %	95,41 ± 1,003	98,11 ± 0,159 P<0,05	98,21 ± 0,135 P<0,05
Концентраційний індекс ендогенного креатиніну, од.	28,26 ± 6,091	55,49 ± 4,835 P<0,01	57,52 ± 4,201 P<0,01
Клубочкова фільтрація, мкл/хв·100г	752,2 ± 157,93	1146,3 ± 68,95 P<0,05	1560,0 ± 166,04 P<0,01; $P_1<0,05$
Концентрація білка у сечі, г/л	0,017 ± 0,0018	0,043 ± 0,0034 P<0,001	0,020 ± 0,0022 $P_1<0,001$
Екскреція білка, мг/2год·100г	0,056 ± 0,0062	0,115 ± 0,0084 P<0,001	0,067 ± 0,0107 $P_1<0,01$
Екскреція білка, /100 мкл КФ	0,008 ± 0,0012	0,012 ± 0,0023	0,004 ± 0,0004 P<0,01; $P_1<0,01$

Примітка. Тут і надалі: P – достовірність різниць порівняно з контролем; P_1 – достовірність різниць порівняно з нелікованими шурами; КФ – клубочковий фільтрат.

відділі нефрону (табл. 2) зростав на 35,4 % у порівнянні з I групою і на 109,3 % порівняно з контролем, що супроводжувалось еквівалентним збільшенням каналцевої дифузії води, стабілізацією водорегулювальної функції нирок і діурезу (див. табл. 1).

Разом із тим рівень діурезу, як і кількість реабсорбованої у каналцях води, залежать від функціонального стану клубочкового сектора. Після поєднаної дії потужних факторів гемічної та гістотоксичної гіпоксії у щурів I групи підвищувалася ШКФ на 52,4 % (див. табл. 1). Посилення фільтраційних процесів

за умов розвитку гострого гіпоксичного впливу – адаптаційна реакція організму у відповідь на нестачу кисню. Одним із важливих регуляторних механізмів є збільшення потужності гомеостатичних функцій нирок внаслідок збільшення ШКФ – включення функціонального ниркового резерву (ФНР) [12]. Зростання останнього у пошкоджених нефронах віддзеркалилося підвищенням клубочкової фільтрації на початковій стадії розвитку гострої гіпоксичної нефропатії.

На особливу увагу заслуговує гломерулярна реакція, яка спричинена фарма-

Таблиця 2. Показники транспорту іонів натрію і калію після разового введення флокаліну (5 мг/кг) щурам за умов розвитку гострої гістогемічної гіпоксії при водному індукованому діурезі в об'ємі 5% від маси тіла ($\bar{x} \pm Sx$; n=10)

Показники,	Інтактні щури (контроль)	Гостра гіпоксія (I група)	Гостра гіпоксія і введення флокаліну (II група)
Концентрація Na ⁺ у сечі, ммоль/л	0,61 ± 0,088	1,20 ± 0,258 P<0,05	0,86 ± 0,131
Концентрація Na ⁺ у плазмі крові, ммоль/л	139,58 ± 4,027	142,08 ± 3,958	141,25 ± 1,250
Фільтраційна фракція Na ⁺ , мкмоль/хв·100г	107,19 ± 25,208	162,90 ± 9,493 P<0,05	220,24 ± 22,584 P<0,01; P ₁ <0,05
Екскреція Na ⁺ , мкмоль/2 год·100г	1,97 ± 0,287	3,25 ± 0,392 P<0,05	2,77 ± 0,453
Екскреторна фракція Na ⁺ , мкмоль/хв	0,016 ± 0,0023	0,026 ± 0,0039 P<0,05	0,023 ± 0,0037
Абсолютна реабсорбція Na ⁺ , мкмоль/хв·100г	107,17 ± 25,211	162,96 ± 10,559 P<0,05	220,21 ± 22,586 P<0,01; P ₁ <0,05
Концентраційний індекс Na ⁺ , ум.од.	0,004 ± 0,0007	0,008 ± 0,0006 P<0,01	0,006 ± 0,0009
Кліренс Na ⁺ , мл/2год·100г	0,014 ± 0,0024	0,022 ± 0,0027 P<0,05	0,019 ± 0,0031
Дистальна реабсорбція Na ⁺ , мкмоль/2год·100г	455,94 ± 34,084	380,53 ± 15,340 P<0,05	457,95 ± 38,658
Проксимальна реабсорбція Na ⁺ , мкмоль/2год·100г	12,40 ± 3,012	19,17 ± 1,103 P<0,05	25,96 ± 2,684 P<0,01; P ₁ <0,05
Концентрація K ⁺ у плазмі крові, ммоль/л	9,37 ± 0,268	13,91 ± 0,277 P<0,001	12,29 ± 0,687 P<0,01; P ₁ <0,05
Концентрація K ⁺ у сечі, ммоль/л	13,08 ± 1,541	28,5 ± 6,750 P<0,05	23,66 ± 0,944 P<0,001
Екскреція K ⁺ , мкмоль/2 год·100г	42,35 ± 4,892	75,18 ± 12,012 P<0,05	77,91 ± 8,607 P<0,01

кологічною активацією K_{ATP} -каналів. За гіпоксичних умов після введення флокаліну ШКФ збільшилася на 36,1 % у порівнянні з щурами I групи і на 107,4 % – з контрольними. Інтегральними механізмами збільшення клубочкової фільтрації плазми під впливом флокаліну можна вважати потужну системну вазодилатацію [13], покращення фібринолітичної активності та гемореологічних властивостей [14]. При підвищенні ниркового кровотоку відновлюється функціонування судин мікроциркуляторного русла. У свою чергу зменшується пошкодження особливо чутливої до гіпоксії юкстагломерулярної зони, пригнічуються вазоконстрикторні впливи ренін-ангіотензинової системи (РАС) на приносні артеріоли нирок, гідростатичний тиск крові та інтенсивність ШКФ зростають.

Зміни клубочкових процесів відображалися на виділенні електролітів, за якими оцінюють функції нирок (див. табл. 2). Активація ренальної гемодинаміки та компенсаторне посилення ШКФ у щурів з моделлю гіпоксичної нефропатії призвели до підвищення на 52 % фільтраційної фракції іонів натрію. Суттєве зростання гломерулярної перфузії і фільтрації під впливом флокаліну спричинило збільшення фільтраційного натрієвого завантаження на 105,5 % щодо контролю і на 35,2 % порівняно з щурами I групи. Абсолютна реабсорбція іонів натрію забезпечувалася пасивним транспортом і збільшувалася відповідно до змін фільтраційного навантаження катіоном каналцевого відділу нефрону.

Незважаючи на відсутність у дослідних щурів достовірних відмінностей концентрації іонів натрію в плазмі крові, зміни транслюбарного їх транспорту у I та II групах не були одноманітними. Під впливом НН і ДНФ у щурів I групи дистальна реабсорбція іонів натрію знижувалася на 16,6 %. Реабсорбція іонів натрію у дистальному відділі нефрону здійснюється щодо значного електролітичного градієнта і є найбільш енергозалежним каналцевим процесом. За умов тканинної гіпоксії істотний енергодефіцит призводив

до гальмування дистальної реабсорбції іонів натрію, що спричинювало підвищення концентрації іонів натрію в сечі на 96,7 % та збільшення натрійурезу на 64,9 %. Пригнічення транспорту іонів натрію у дистальних каналцях відобразилося дворазовим збільшенням концентраційного індексу катіона і підвищенням на 62,5 % екскреторної фракції іонів натрію.

Введення флокаліну при гострій гіпоксії спричинило відновлення контрольного рівня дистальної реабсорбції іонів натрію (див. табл. 2). Концентрація іонів натрію сечі, його концентраційний індекс та екскреція у II групі статистично не відрізнялися від значень у інтактних щурів. Після відкриття K_{ATP} -каналів активувалися компенсаторні метаболічні реакції, можливо, зростала перитубулярна мікроциркуляція, покращувалось енергетичне забезпечення каналцевої реабсорбції іонів натрію у дистальному відділі нефрону. За умов дії прогіпоксичних чинників і формування нефропатії зазнають пошкоджувального впливу і проксимальні каналці, на що вказують підвищені значення концентраційного індексу і кліренсу іонів натрію. Найбільш чутлива до гіпоксії зовнішня частина мозкової речовини і S3-сегменти проксимальних каналців цієї ділянки [15]. Перевага пасивного транспорту при виникненні енергозалежної каналцевої дисфункції спричинила підвищення проксимальної реабсорбції іонів натрію у щурів I групи на 54,6 %, що пов'язано з розвитком прихованого ушкодження каналців. Після введення флокаліну цей показник збільшився значною мірою завдяки реалізації відновленого механізму клубочково-каналцевого балансу.

На початковій стадії розвитку гострої гіпоксичної нефропатії на 48,4 % зростала концентрація іонів калію в плазмі крові (див. табл. 2). У сечі цей показник збільшився на 118 %, калійурез підвищувався на 77,5 %. Нині не існує доказів існування в організмі чітких механізмів гомеостатичної регуляції іонів калію у відповідь на його зміни у плаз-

мі крові чи у тканинних депо. Однак відомо, що концентрація іонів калію у біологічних рідинах змінюється при порушенні ниркових функцій (ниркова недостатність) і кислотно-основної рівноваги. Тому причинами вказаних змін слід вважати метаболічний ацидоз після введення НН, та активацію альдостеронозалежної апікальної калієвої провідності під впливом РАС при гіпоксичному пошкодженні каналців [15]. Після активації $K_{AT\Phi}$ -каналів досліджувані показники також були вищими за контроль: концентрація іонів калію у плазмі крові – на 31,1 %, у сечі – на 81 %, калійурез – на 83,9 %. Покращення енергозалежних функцій дистального каналця під впливом разового введення флокаліну забезпечує як активну реабсорбцію калію, так і компенсаторну каналцеву секрецію катіона у відповідь на гіперкаліємію за умов гострої гіпоксії.

Подальший аналіз функціонального стану нирок свідчить (див. табл. 1), що за умов формування гострої гіпоксичної нефропатії концентрація креатиніну сироватки крові, за яким діагностують ураження паренхіми нирок (загибель нефронів), достовірно не змінювалася. Сповільнювали прогресування ретенційної азотемії активація ФНР і адаптаційне зростання ШКФ під час початкової стадії розвитку гіпоксичної нефропатії. Тому в сечі концентрація креатиніну зростала на 101,2 %, а його екскреція – на 65,6 %. Під впливом флокаліну вміст креатиніну в сечі був на 70,7 % вищий за контроль. У порівнянні з інтактними щурами виділення креатиніну з сечею у щурів II групи збільшувалося вже на 78,1 %. Переважне збільшення ШКФ, відсутність креатинінемії, збільшення кліренсу (концентраційного індексу) ендogenous креатиніну дає змогу зробити припущення про активацію екскреторної функції нирок під впливом флокаліну.

Оцінка динаміки протеїнурії показала (див. табл. 1), що за умов розвитку гострої гіпоксії концентрація білка в сечі збільшується на 152,9 %, екскреція за 2 год – на 105,4 %. Після

активації $K_{AT\Phi}$ -каналів показники практично сягали контрольного рівня. Порівняно з I групою концентрація білка в сечі під впливом флокаліну знижувалася на 53,5 і на 41,8 %, зменшувалося його виділення. Розрахована на 100 мкл клубочкового фільтрату екскреція білка у II групі була на 66,7 % нижчою, ніж у I. Враховуючи те, що в I групі спостерігалося зростання ШКФ, виражена протеїнурія була пов'язана зі зниженням проксимального транспорту білка під впливом прогіпоксичних факторів, які пошкоджували клітини каналців та інтерстицію. Не виключно, що внаслідок покращення внутрішньониркової гемодинаміки та компенсаторних антигіпоксичних реакцій після застосування флокаліну стабілізувались як селективність гломерулярного фільтраційного бар'єра, так і проникність каналцевого відділу нефрону для білка.

Таким чином, в експериментах на щурах показано, що флокалін за умов розвитку гострого гіпоксичного ураження чинить нефротропну дію, яка проявляється активацією волюмо-, іонорегулювальної та екскреторної функцій нирок, зменшенням втрати іонів натрію з сечею, суттєвим антипротеїнуретичним ефектом. У регуляції ниркових гомеостатичних функцій під впливом фторвмісного активатора $K_{AT\Phi}$ -каналів провідну роль відіграє клубочковий фактор, який виключно залежить від змін системної і, власне, ниркової гемодинаміки. Відкриття сарколемальних $K_{AT\Phi}$ -каналів після введення флокаліну підтримує функціонування гломерулярних судин, що має домінуюче значення для збільшення ШКФ, зниження протеїнурії, попередження втрати нефронів і сповільнення прогресування ниркової недостатності. З іншого боку, активація цих каналів у нирках покращує роботу перитубулярних капілярів із забезпечення киснем каналцевих і інтерстиціальних клітин. Стабілізація найбільш енергозалежного дистального транспорту іонів натрію на тлі поєднаного впливу потужних прогіпоксичних чинників НН і ДНФ є ваго-

ним фактом підтвердження енерготропних властивостей флокаліну. Отже, відновлення дистальної натрієвої реабсорбції та, насамперед, вплив на прямі маркери оцінки розвитку ниркової недостатності, який характеризується збільшенням ШКФ і зменшенням протеїнурії після разового введення флокаліну за умов розвитку гострої гіпоксії, розширюють спектр протективних ефектів вітчизняного активатора K_{ATP} -каналів.

А.И. Гоженко, Н.Д. Филипец

ФУНКЦИОНАЛЬНЫЙ СТАН ПОЧЕК ПОСЛЕ АКТИВАЦИИ АДЕНОЗИНТРИФОСФАТ-ЧУВСТВИТЕЛЬНЫХ КАЛИЕВЫХ КАНАЛОВ ПРИ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЙ ОСТРОЙ ГИПОКСИИ

В экспериментах на нелинейных белых крысах с моделью острой гипоксии изучены изменения функционального состояния почек после однократного внутривентрикулярного введения оригинального фторсодержащего активатора аденозинтрифосфатчувствительных калиевых (K_{ATP}) каналов флокалина в дозе 5 мг/кг на фоне водного индуцированного диуреза. Показано, что под влиянием флокалина при воздействии прогипоксических факторов: нитрита натрия (50 мг/кг, подкожно) и динитрофенола (3 мг/кг, внутривентрикулярно), активируется волюморегулирующая, ионорегулирующая и экскреторная функции почек. Ренальные эффекты после активации K_{ATP} -каналов у крыс с гистогемической гипоксией были вызваны изменениями канальцевых и, преимущественно, клубочковых процессов. Повышение скорости клубочковой фильтрации, восстановление энергозависимой дистальной реабсорбции ионов натрия, уменьшение потери ионов натрия с мочой, снижение протеинурии после однократного введения флокалина в условиях развития острой гипоксии дополняют спектр протекторных эффектов отечественного активатора K_{ATP} каналов.

Ключевые слова: почки, аденозинтрифосфатчувствительные калиевые каналы, острая гипоксия, флокалин.

A.I. Gozhenko, N.D. Filipets

THE FUNCTIONAL STATE OF KIDNEYS AFTER ADENOSINE TRIPHOSPHATE-SENSITIVE POTASSIUM CHANNELS ACTIVATION IN EXPERIMENTAL ACUTE HYPOXIA

In the experiments on non-linear white rats with the model of acute hypoxia we have studied the changes of the functional state of kidneys after a single intraventricular administration

of the original fluorine-containing K_{ATP} -sensitive potassium channels activator flocalin at the dose of 5 mg/kg on the background of induced water load. It has been shown that under the influence of prohypoxic factors: sodium nitrite (50 mg/kg, subcutaneously) and dinitrophenol (3 mg/kg, intraperitoneal) flocalin activates volume-regulating, ion-regulating and excretory functions of kidneys. Renal effects after activation of K_{ATP} -sensitive potassium channels in the rats with histohemic hypoxia were induced by the changes of tubular and predominantly glomerular processes. The increase of glomerular filtration rate, restoration of volatile distal reabsorption of potassium channels, decrease of sodium loss with urine, decrease of proteinuria after a single administration of flocalin under conditions of acute hypoxia complement the range of protective effects of K_{ATP} -sensitive potassium channels activator flocalin.

Key words: kidneys, adenosine triphosphate sensitive potassium channels, acute hypoxia, flocalin.

State Enterprise «Ukrainian Research Institute of Transport Medicine» of Ukrainian Ministry of Health Care, Odessa;

Bukovinian State Medical University, Chernivtsi, Ukraine

REFERENCES

1. Moibenko AA, Strutynskiy RB, Yagupolskii LM, Mohort MA, Shalamai AS. Organization of industrial production of Flokalin – new myotropic spasmolytic and cardioprotector. *Science and Innovation*. 2009; 5(1): 80-84 [Ukrainian].
2. Strutynskiy RB, Kotsuruba AV, Neshcheret AP, Shysh AN, Rovenets RA, Moibenko AA. Cardioprotective Effects of ATP-Sensitive Potassium Channels Activation in Experiments *in Vivo*: Influence on Biochemical Parameters of Blood Following Ischemia-Reperfusion of Myocardium. *Int J Phys Pathophys*. 2010; 1(4): 305-313
3. Strutynskiy RB, Neshcheret AP, Tumanovska LV, Rovenets RA, Moibenko AA. Cardioprotective effects of flocalin *in vivo* experiments: influence of the hemodynamic and on the damage of myocardium under ischemia-reperfusion. *Int J Phys Pathophys*. 2010; 1(3): 211-218
4. Voitychuk OI, Strutynskiy RB, Yagupolskii LM, Tinker A, Moibenko OO, Shuba YM. Sarcolemmal cardiac K_{ATP} channels as a target for the cardioprotective effects of the fluorine-containing pinacidil analogue flocalin. *Brit J Pharmacol*. 2011; 162(3): 701-711
5. Shieh C, Coghlan M, Sullivan J, Gopalakrishnan M. Potassium Channels: Molecular Defects, Diseases and Therapeutic Opportunities. *Pharm. Rew*. 2000; 52(4): 557-594
6. Gozhenko AI, Filipets ND. The renotropic effects of adenosine triphosphate-sensitive potassium channel activation depending on the functional state of kidneys in rats. *Nephrology*. 2013; 17(2): 87-90 [Russian].
7. Filipets ND, Filipets OO. The state of homeostatic function of the kidneys after repeated activation of potassium channels with flokalin at salt load. *Medicine of Ukraine*. 2012; (1-2): 66-69 [Ukrainian].

8. Filipets ND. The effect of ATP-sensitive potassium channels activator floccalin on acid-regulatory function of kidneys under conditions of load with 0,45% solution of sodium chloride. Tavr Med-Biol Vestnik. 2012; 15 (3 Pt 1): 358-36 [Ukrainian].
9. Putilina FYe, Eschenko ND. Effect of hypoxia and 2,4-dinitrophenol on lactate dehydrogenase activity in brain, liver, kidneys. Issues Med Chem. 1971; 17(2): 161-165 [Russian].
10. Berhyn YeB, Ivanov YuI. Methods of experimentally studies of kidney and water-salt metabolism. Barnaul: Book publishing house of Altaysk; 1972: 47-79 [Russian].
11. Mikheeva AI, Bogodarova IA. Methods of determination of the total protein in the urine on the FEC-H-56. Laboratory Business. 1969; (7): 441-442 [Russian].
12. Gozhenko AI, Gozhenko YeA. Functional renal reserve in renal physiology and pathology. Bukov Med Herald. 2012; 16(3 Pt 2): 18-25 [Russian].
13. Strutynskiy RB. The vazodilatatory effects of floccalin, a fluorine-containing K_{ATP} channel opener. Fiz Zh. 2010; 56(4): 59-65 [Ukrainian].
14. Boychuk TN, Rohovoy YuYe, Popovich GB. Pathophysiology of hepatorenal syndrome in hemic hypoxia. Chernivtsi: Medical University; 2012: 123-151 [Ukrainian].
15. Filipets ND, Olenovych OA, Filipets OO, Kmet OG. Influence of floccalin on the indices of proteolytic and fibrinolytic activity at the initial stage of experimental acute renal failure. Ukr J Nephrol and Dial. 2012; (3 Suppl 1): 41-43 [Ukrainian].

*ДП «Укр. наук.-дослід. ін-т медицини транспорту», Одеса;
Буковин. мед. ун-т, Чернівці
E-mail: natalya.dmi@gmail.com.ua*

*Матеріал надійшов до
редакції 01.11.2013*