

## Дослідження впливу препарату «Фларосукцин» на фільтраційно-реабсорбційну функцію нирок в умовах розвитку експериментальної ниркової недостатності

Т.І.Єрмоленко

Національний фармацевтичний університет  
Харків, Україна

У статті наведені результати вивчення впливу препарату «Фларосукцин» на фільтраційно-реабсорбційну функцію нирок за умов експериментальної ниркової недостатності. Показано, що застосування препарату «Фларосукцин» у дозі 2,0 мл/кг підвищує діурез у щурів, нормалізує показники відносної густини сечі, знижує рівень ендogenous креатиніну в крові та підвищує його екскрецію із сечею, призводить до збільшення клубочкової фільтрації і нормалізації канальцевої реабсорбції. Загалом досліджуваний препарат виявляє діуретичну, спазмолітичну та цитопротекторну дію у щурів з експериментальною нирковою патологією.

**Ключові слова:** «Фларосукцин», «Фітолізин», експериментальна ниркова недостатність, фільтраційно-реабсорбційна функція нирок.

### ВСТУП

В основі порушення гомеостатичної функції нирок, як правило, лежать порушення з боку клубочкової фільтрації і/або процесів канальцевої реабсорбції і секреції. Усі етіологічні чинники, що призводять до розвитку синдрому ниркової недостатності, в основному реалізують свої ефекти на рівні клубочків, впливаючи на швидкість клубочкової фільтрації, або канальців, тобто впливаючи на процеси канальцевого транспорту. Причини, що призводять до пошкодження структурно-функціональних одиниць нирки, численні, але вони завжди супроводжуються порушенням основних функ-

цій нирок: екскреторної, волюмо-, іоно-, осмо-, кислоторегулюючої і метаболічної та ін. При цьому всі порушення не мають вибіркової дії й обов'язково обумовлені порушенням діяльності канальців і клубочків [2, 11, 18].

Однією з актуальних проблем сучасної нефрології є фармакологічна регуляція ниркової недостатності, оскільки, незважаючи на сучасні досягнення в її лікуванні, включаючи методи екстраполярного очищення крові, летальність від даного захворювання дуже висока. Найбільш перспективним для терапії ниркової недостатності є застосування засобів, що підвищують стійкість нирок до ішемії та володіють протизапальною, діуретичною дією, сприяючи посиленню виведення з організму сечовини та інших азотистих продуктів обміну речовин. Відомо, що біологічно активні речовини лікарських рослин, зокрема флавоноїди, а також солі бурштинової кислоти проявляють проти-запальну, діуретичну і спазмолітичну активність, володіють гіпоазотемічною дією, сприяють відновленню функціонального стану нирок [1, 3, 4, 9, 10, 12, 13].

Метою дослідження було вивчення впливу препарату «Фларосукцин» на фільтраційно-реабсорбційну функцію нирок за умов розвитку експериментальної ниркової недостатності (ЕНН) у щурів.

### МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

Вивчення впливу препарату «Фларосукцин» на фільтраційно-реабсорбційну функцію нирок проводили на моделі експериментальної ниркової недостатності у щурів [8, 15, 17, 20]. У дослідженні було використано 96 білих щурів обох статей масою 220-250 г, що розподі-

ТАБЛИЦЯ 1

**Зміна добового діурезу щурів з ЕНН під впливом препаратів «Фларосукцин» і «Фітолізин», n=96**

Групи тварин	Доза, мл/кг	Об'єм сечі, мл	Відносна густина
Інтактний контроль (n=24)	–	6,66±0,61	1,0200±0,0006
Контрольна патологія (n=24)	–	3,90±0,30*	1,0240±0,0004*
Фларосукцин (n=24)	2,0	11,63±1,45*/**	1,0180±0,0006*/**/**
Фітолізин (n=24)	2,0	12,38±0,80*/**	1,0190±0,0005**

**Примітки:** \* – достовірність відмінностей по відношенню до інтактного контролю (p<0,05); \*\* – достовірність відмінностей по відношенню до контрольної патології (p<0,05); \*\*\* – достовірність відмінностей по відношенню до препарату порівняння (p<0,05).

лялись на чотири дослідні групи по 24 тварини в кожній: 1 група – інтактний контроль; 2 група – контрольна патологія; 3 група – тварини, які отримували препарат «Фларосукцин» у дозі 2,0 мл/кг; 4 група – тварини, що отримували «Фітолізин» у дозі 1,3 г/кг (1/5 чайної ложки пасти на 1 кг маси тіла тварини), що являє собою середньотерапевтичну дозу, перераховану з урахуванням коефіцієнтів видової чутливості за методом Ю.Р.Риболовлева [16]. При дозуванні «Фітолізину» 1 чайну ложку пасти розчиняли в 10 мл фізіологічного розчину та вводили отриманий розчин у дозі 2,0 мл/кг.

Експериментальну ниркову недостатність у щурів моделювали шляхом щоденного (протягом 14 діб) внутрішньошлункового введення 1% водного розчину етиленгліколю в об'ємі 8 мл/кг.

Експерименти були виконані відповідно до правил Європейської конвенції із захисту хребетних тварин, що використовуються в експериментальних й інших наукових цілях [19].

Евтаназію щурів здійснювали шляхом передозування ефіру.

Під час експерименту (у вигляді вихідних даних та станом на 14 добу) оцінювали наступні показники: об'єм сечі [6], відносну густина сечі [6], вміст креатиніну в крові та сечі тварин [5]. Також визначали величину клубочкової фільтрації та канальцевої реабсорбції загальноприйнятими розрахунковими методами.

Одержані результати оброблялись методами варіаційної статистики з використанням критеріїв Фішера-Стьюдента за допомогою комп'ютерних програм [7, 14].

**РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ**

Результати впливу препарату «Фларосукцин» на фільтраційно-реабсорбційну функцію нирок наведені в табл. 1, 2 та 3.

Встановлено, що в групі інтактного контролю об'єм сечі (табл. 1) за добу склав 6,7 мл, відносна густина сечі – 1,020. Розвиток експериментальної ниркової недостатності супроводжувався зменшенням об'єму сечі на 14 добу в 1,7 разу порівняно з інтактним контролем. При цьому відносна густина сечі зростала до 1,024. Вказані зміни свідчать про розвиток ЕНН.

Застосування препарату «Фларосукцин» у дозі 2,0 мл/кг підвищувало діурез на 14 добу практично втричі в порівнянні з контрольною патологією, перевищуючи також даний показник для групи інтактного контролю в 1,7 разу. Відносна густина сечі на 14 добу знижувалась до рівня інтактних значень.

Застосування препарату «Фітолізин» збільшувало діурез у порівнянні з групою контрольної патології в 3,2 разу, перевищуючи інтактні значення в 1,8 разу. Застосування «Фітолізи-

ТАБЛИЦЯ 2

**Вплив препаратів «Фларосукцин» і «Фітолізин» на вміст креатиніну в крові і сечі щурів з ЕНН, n=96**

Групи тварин	Доза, мл/кг	Вміст Cr у крові, мкмоль/л	Вміст Cr у сечі, ммоль/л
Інтактний контроль (n=24)	–	212,4 ± 11,1	8,79 ± 1,47
Контрольна патологія (n=24)	–	360,8 ± 16,4 *	4,65 ± 1,08 *
Фларосукцин (n=24)	2,0	214,5 ± 28,0 **	9,90 ± 0,58 **
Фітолізин (n=24)	2,0	278,8 ± 22,4 */**	9,18 ± 1,38**

**Примітки:** \* – достовірність відмінностей по відношенню до інтактного контролю (p<0,05); \*\* – достовірність відмінностей по відношенню до контрольної патології (p<0,05); \*\*\* – достовірність відмінностей по відношенню до препарату порівняння (p<0,05).

ТАБЛИЦЯ 3

## Вплив препаратів «Фларосукцин» і «Фітолізин» на клубочкову фільтрацію і канальцеву реабсорбцію при ЕНН у щурів, n=96

Групи тварин	Доза, мл/кг	Клубочкова фільтрація, мл/хв.	Канальцева реабсорбція, %
Інтактний контроль (n=24)	–	0,193 ± 0,037	97,20 ± 0,34
Контрольна патологія (n=24)	–	0,034 ± 0,006 *	90,24 ± 1,50 *
Фларосукцин (n=24)	2,0	0,384 ± 0,044 */**/**	97,86 ± 0,18 **
Фітолізин (n=24)	2,0	0,290 ± 0,043 **	96,64 ± 0,48 **

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

ну» на тлі розвитку патології, також як і застосування препарату «Фларосукцин», нормалізувало відносну густину сечі у щурів.

Вміст ендogenous креатиніну (табл. 2) крові щурів групи інтактного контролю складав у середньому 212,4 мкмоль/л, у сечі – 8,79 ммоль/л, відповідно клубочкова фільтрація в даній групі щурів складала в середньому 0,19 мл/хв., а канальцева реабсорбція – 97%.

У тварин з ЕНН збільшувався вміст ендogenous креатиніну в сироватці крові на 14 добу на 70%, а в сечі – відповідно його рівень знижувався практично в 2 рази. Відповідно цьому в групі контрольної патології розвиток ЕНН супроводжувався зниженням клубочкової фільтрації на 14 добу в 5,7 разу, канальцевої реабсорбції – на 7%.

Внутрішньошлункове введення на тлі розвитку патології препарату «Фларосукцин» у дозі 2,0 мл/кг знижувало рівень ендogenous креатиніну в крові щурів до інтактних показників, а також збільшувало виведення креатиніну і сечею, перевищуючи показники щурів з контрольною патологією в 2 рази і не відрізняючись від даних інтактного контролю.

Дія досліджуваного препарату «Фларосукцин» (табл. 3) призводила до збільшення (в 11 разів) клубочкової фільтрації і нормалізації канальцевої реабсорбції порівняно з контрольною патологією. При цьому за рахунок діуретичної і спазмолітичної дії «Фларосукцин» зменшував обтяжливість патологічного процесу, а також сприяв поліпшенню фільтраційно-реабсорбційної функції нирок, збільшуючи виведення азотистих речовин, до яких відносяться і креатинін.

Препарат порівняння «Фітолізин» знижував рівень креатиніну в крові щурів з ЕНН на 23%, що, на відміну від «Фларосукцину», не досягало рівня інтактних значень (на 31%). У сечі щурів вміст креатиніну підвищувався порівняно з групою контрольної патології в 2 рази, достовірно не відрізняючись від інтактних показників.

Клубочкова фільтрація при застосуванні препарату «Фітолізин» збільшувалася у 8,5 разу порівняно з групою контрольної патології та в 1,5 разу була вищою, ніж у групі інтактного контролю. Реабсорбція в канальцях повністю відновлювалася.

Необхідно відзначити, що препарат «Фларосукцин» збільшував фільтрацію рідини в клубочках і повністю відновлював порушену реабсорбцію ефективніше, ніж препарат порівняння, виводячи з організму азотисті речовини, зокрема креатинін. Можливо, зазначене пов'язане не тільки з рослинним компонентом препарату, але і з дією сольової буферної суміші, що складається із сукцинатів калію, натрію і магнію. Відомо, що бурштинова кислота і її метаболіти, беручи участь в окислювально-відновних реакціях, проявляють цитопротекторну дію, відновлюючи структуру ниркових клітин.

## ВИСНОВКИ

1. Застосування препарату «Фларосукцин» у дозі 2,0 мл/кг сприяло підвищенню діурезу у щурів, нормалізації показника відносної густини сечі, зниженню рівня ендogenous креатиніну в крові та підвищенню його екскреції із сечею, призводило до збільшення клубочкової фільтрації і нормалізації канальцевої реабсорбції.

2. Показано, що досліджуваний препарат не поступався препарату порівняння «Фітолізин» за усіма досліджуваними параметрами.

3. «Фларосукцин» є перспективним об'єктом для подальшого експериментального та клінічного вивчення в якості нефропротекторного та уролітолітичного засобу.

## ЛІТЕРАТУРА

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. Гоженко А.И. Классификация почечной недостаточности / А.И.Гоженко, А.С.Федорук // Урология. — 2001. — №5. — С. 35-38.
  3. Дзеранов Н.К. Лечение мочекаменной болезни — комплексная медицинская проблема / Н.К.Дзеранов, Д.А.Бешлиев // Consilium-medicum: приложение — Урология. — 2003. — С. 18-22.
  4. Кадыров З.А. Принципы консервативной терапии мочекаменной болезни и профилактика рецидивов камнеобразования / З.А.Кадыров, В.Г.Истратов, С.И.Сулейманов // Клиническая медицина. — 2007. — Т.70, №1. — С. 21-25.
  5. Камышников В.С. Клинико-биохимическая лабораторная диагностика: справ. в 2 т. / В.С.Камышников. — 2-е изд. — Мн.: Интерпрессервис, 2003. — Т.1, 495 с.; Т.2, 463 с.
  6. Клиническая лабораторная диагностика: методы исследования / И.А.Зупанец, С.В.Мисюрева, В.В.Прописнова [и др.]; Под ред. И.А.Зупанца. — 3-е изд., перераб. и доп. — Харьков: Золотые страницы, 2005. — 200 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. Любарцева Л.А. Влияние комбинированного растительного препарата ренолита на течение экспериментального нефролитиаза у крыс / Л.А.Любарцева, В.Е.Соколова, М.А.Ангарская // Фармакология и токсикология. — 1975. — Вып.10. — С. 79-82.
  9. Мирошников В.М. Лекарственные растения и препараты растительного происхождения в урологии / В.М.Мирошников. — МЕДпрессинформ, 2005. — 239 с.
  10. Оспанова Т.С. Флавоноїдні препарати у патогенетичній терапії хронічного гломерулонефриту / Т.С.Оспанова, Ж.Д.Семидоцька, О.А.Халанский // Ліки. — 1996. — №6. — С. 19-26.
  11. 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.
  12. Петков В. Современная фитотерапия / В.Петков. — София: Медицина и физкультура, 1988. — С. 260-403.
  13. Рациональная фармакотерапия в урологии. Руководство для практикующих врачей / Под общей ред. Н.А.Лопаткина, Т.С.Перепановой. — Москва: Литтерра, 2006. — 818 с.
  14. Реброва О.Ю. Статистический анализ медицинских данных. Применение пакета прикладных программ STATISTICA / О.Ю.Реброва. — 3-е изд. — М.: МедиаСфера, 2006. — 312 с.
  15. Ромендик Л.М. К методике воспроизведения модели хронического нефрозо-нефрита у крыс / Л.М.Ромендик // Патологическая физиология и экспериментальная терапия. — 1964. — №3. — С. 84-86.
  16. Рыболовлев Ю.Р. Дозирование веществ для млекопитающих по константам биологической активности / Ю.Р.Рыболовлев, Р.С.Рыболовлев // Доклады АН СССР. — 1979. — №6. — С. 1513-1516.
  17. A comparative study on several models of experimental renal calcium oxalate stones formations in rats / J.Liy, Z.Cao, Z.Zhang [et al.] // J. Huazhong Univ. Sci. Technol. Med. Sci. — 2007. — Vol. 27. — P. 83-87.
  18. Barsoum R.S. Chronic Kidney Disease in the Developing World / R.S.Barsoum // The New England Journal of Medicine. — 2006. — Vol. 354. — P. 997.
  19. European convention for the protection of vertebrate animals used for experimental and other scientific purpose: Council of Europe. — Strasbourg, 1986. — 52 p.
  20. L'intoxication par l'ethylene-glycol. Un contrepoison: l'ion citrate / Ch. Debray, Ch. Vaille, Et. Martin [et al.] // Semaine hopitiaux Paris. — 1968. — Vol. 44. — №67. — P. 3301-3309.
- Т.И.Ермоленко. Исследование влияния препарата «Фларосукин» на фильтрационно-реабсорбционную функцию почек в условиях развития экспериментальной почечной недостаточности. Харьков, Украина.**
- Ключевые слова:** «Фларосукин», «Фитолизин», экспериментальная почечная недостаточность, фильтрационно-реабсорбционная функция почек.
- Приведены результаты изучения влияния препарата «Фларосукин» на фильтрационно-реабсорбционную функцию почек в условиях экспериментальной почечной недостаточности. Показано, что применение препарата «Фларосукин» в дозе 2,0 мл/кг повышает диурез у крыс, нормализует показатели относительной плотности мочи, снижает уровень эндогенного креатинина в крови и повышает его экскрецию с мочой, приводит к увеличению клубочковой фильтрации и нормализации канальцевой реабсорбции. В целом исследуемый препарат оказывает диуретическое, спазмолитическое и цитопротекторное действие у крыс с экспериментальной почечной патологией.
- T.I.Ermolenko. Research of «Flarosuktin» influence on the filtering-reabsorptive kidney function at the conditions of experimental kidney insufficiency development. Kharkiv, Ukraine.**
- Key words:** «Flarosuktin», «Phytolysinum», experimental kidney insufficiency, filtering-reabsorptive kidney function
- It has been resulted the results of study of «Flarosuktin» influence on filtering-reabsorptive kidney function at the conditions of experimental kidney insufficiency. It has been rotined that «Flarosuktin» application in dose 2,0 ml/kg is promoted the diuresis in rats, normalizes the indices of relative density of urine, reduces the level of endogenous kreatinine in blood and promotes it ejection with urine, results in the increasing of glomerular filtration and normalization of tubular reabsorption. Generally, the investigated drug has diuretic, spasmolytic and cytoprotective action in rats with experimental kidney pathology.
- Надійшла до редакції 21.07.2012 р.