

УДК 616.61-008.68-085

**ВПЛИВ ФЛОКАЛІНУ ТА ДИЛТІАЗЕМУ НА ІОНОРЕГУЛЮВАЛЬНУ  
ФУНКЦІЮ НИРОК ЗА УМОВ ГІПОКСИЧНОЇ НЕФРОПАТІЇ****Гоженко А.І., Філіпець Н.Д.***Український НДІ медицини транспорту, Одеса**Буковинський державний медичний університет, Чернівці, e-mail:  
natalya.dmi@gmail.com*

В експериментах на лабораторних нелінійних білих щурах досліджено зміни іонорегулювальної функції нирок після введення флокаліну та дилтіазему (по 5 мг/кг, 7 днів) за умов хронізації гіпоксичної гістогемічної нефропатії (ГГГН). Встановлено, що під впливом флокаліну у щурів з ГГГН підвищувався концентраційний індекс ендogenous креатиніну, відновлювались процеси проксимальної канальцевої реабсорбції іонів натрію, зменшувався калійурез. Після застосування дилтіазему у щурів з ГГГН концентраційний індекс ендogenous креатиніну і проксимальний транспорт іонів натрію не змінювались, активувався дистальний транспорт іонів натрію, збільшувались натрійурез і калійурез. Зроблено висновки, що флокалін чинить захисний вплив на клубочковий та канальцевий сектори нефрону, тоді як дилтіазему притаманний лише тубулопротекторний ефект.

**Ключові слова:** флокалін, дилтіазем, іонорегулювальна функція, гіпоксична нефропатія.

**Вступ**

Одним із найбільш розповсюджених патологічних станів із одночасним залученням усіх життєво важливих органів є гіпоксія. Насамперед, фазний розвиток поліорганних гіпоксичних ушкоджень клінічно характеризується кардіо- та цереброваскулярними дисфункціями. Завдяки величезним компенсаторним властивостям ці зміни тривалий час не відображаються на діяльності і гістоструктурі нирок. Разом із тим, навіть легкі порушення адаптивних гомеостатичних реалних реакцій зумовлюють патофізіологічні механізми незворотних наслідків гіпоксії [1, 2]. Тому перспективним є формування нових напрямків медикаментозної нефропротекції на підґрунті чіткого уявлення про функціональний стан нирок після дії гіпоксичних чинників [3, 4].

**Метою** нашої роботи було вивчення змін показників діяльності нирок за умов кисневого дефіциту, а також дослідження впливів нового активатора аденозинтрифосфатзалежних калієвих ( $K_{ATP}$ ) каналів флокаліну та блокатора кальцієвих каналів (БКК) дилтіазему на іонорегулювальну функцію нирок за умов розвитку гіпоксичної нефропатії у щурів.

**Матеріали та методи**

Досліди виконували на 24-х 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 положень «Європейської конвенції про захист хребетних тварин, що використовуються для експериментів та інших наукових цілей» (Страсбург, 1985).

**Матеріали та методи**

Для моделювання гіпоксії вводили підшкірно 1 % розчин метгемоглобіноутворювача нітриту натрію (НН) в дозі 50 мг/кг маси тіла і через 30 хвилин вводили

ли внутрішньоочеревинно 0,1 % розчин 2,4-динітрофенолу (ДНФ) у дозі 3 мг/кг маси тіла. Після введення НН у дозі 50 мг/кг розвивається гемічна гіпоксія середнього ступеня важкості [5]. ДНФ є класичним агентом, який викликає розвиток гістотоксичної гіпоксії внаслідок розщеплення процесів окиснення і фосфорилування. Отже, в нашій модифікації виникала комбінована гістогемічна гіпоксія (ГГГ) [6]. Через 30 днів після моделювання ГГГ внутрішньошлунково через металевий зонд вводили впродовж семи днів субстанцію флокаліну (5 мг/кг, I група) та дилтіазем (*Sanoft*, Франція, 5 мг/кг, II група) на 1 % слизу крохмалю в об'ємі 5 мл/кг. Інтактним щурам (контрольна група) і нелікованим щурам (група з ГГГ) вводили аналогічну кількість розчинника. Функціональний стан нирок досліджували за умов індукованого 5 % водного діурезу. Після останнього введення всім щурам здійснювали водне навантаження шляхом внутрішньошлункового введення підігрітої до 37°C водопровідної води в кількості 5 % від маси тіла і поміщали в обмінні клітки. Через дві години 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 за методом Фоліна на КФК-2, у плазмі крові – за методом Поппера в модифікації Мерзона за реакцією з пікриновою кислотою із наступним колориметруванням на спектрофотометрі СФ-46. Концентрацію білка в сечі визначали сульфосаліциловим методом [7]. Показники, які характеризують функціональний стан нирок, розраховували за загально-визнаними формулами [8]. Статистичну обробку отриманих даних проводили за допомогою комп'ютерної програми "Statgrafics" з використанням t-критерію Стьюдента.

#### **Результати досліджень та їх обговорення**

Зміни іонорегулювальної функції нирок за умов розвитку гіпоксії під впли-

вом НН та ДНФ характеризувались зниженням на 37,8 % натрійурезу і на 25,6 % – калійурезу (табл.). Фільтраційне завантаження іонами натрію зменшувалось на 35,3 % внаслідок зниження швидкості клубочкової фільтрації (ШКФ), що підтверджувалось падінням індексу ендogenous креатиніну на 28,5 %. Зменшення ШКФ спричинювало зниження на 3,3 % відносної реабсорбції води. Специфічним впливом гіпоксії є ренін-ангіотензин-альдостеронова стимуляція [9], результатами якої були зменшення ШКФ, зниження на 10,4 % кліренсу безнатрієвої води, підвищення на 34 % показника дистальної реабсорбції іонів натрію стандартизованого за клубочковою фільтрацією (КФ). Зниження вмісту іонів натрію у зменшеному об'ємі гломерулярного фільтрату відображалось на канальцевому натрієвому транспорті. Фракції натрію, що екскретуються та реабсорбуються зменшувались відповідно на 33,3 % і 35,3 %. Реабсорбція іонів натрію у проксимальному відділі нефрону знижувалась на 36,9 %.

Після впливу прогіпоксичних чинників зменшувалась екскреція іонів калію з сечею, що може спостерігатись при хронічній нирковій недостатності [10]. Зниження на 25,6 % калійурезу (відповідно до динаміки діурезу:  $4,3 \pm 0,18$  мл/2 год проти  $4,8 \pm 0,11$  мл/2 год в контролі,  $p < 0,05$ ), зменшення ШКФ і проксимальної канальцевої реабсорбції засвідчує процес хронізації ГГГ нефропатії (ГГГН).

Після введення флокаліну в дозі 5 мг/кг (сім днів) посилювались фільтраційні процеси, про що свідчить аналіз кліренсу ендogenous креатиніну (див. табл.). Після відкриття  $K_{ATP}$ -каналів концентраційний індекс креатиніну у щурів з ГГГН збільшувався на 83,5 % і на 29,4 % був вищий за контрольне значення. Відносна реабсорбція води за умов активації ШКФ зростала на 5,6 % у щурів з ГГГН і на 2,2 % збільшувалась у порівнянні з контролем, діурез не змінювався. Динаміка фільтраційного заряду іонів натрію відповідала змінам ШКФ.

Порівняно з нелікованою групою, фільтраційна фракція іонів натрію зростала на 20,5 %. У щурів з ГГН реабсорбована фракція іонів натрію збільшувалась на 86,6 %, підвищувалась відносна реабсорбція іонів натрію. На тлі високого фільтраційного заряду і натрієвого навантаження канальців, концентрація іонів натрію в плазмі крові, в сечі та натрійурез не змінювались, стандартизований за КФ показник екскреції іонів натрію у щурів з ГГН зменшувався на 56 %.

Покращення фільтраційних процесів поєднувалось з тубулопротекторними впливами флокаліну. Внаслідок гальмування ренін-ангіотензинових реакцій після активації  $K_{ATP}$ -каналів знижувався натрій-затримувальний ефект альдостерону. Стандартизований за КФ показник дистальної реабсорбції іонів натрію у щурів з ГГН зменшувався на 43,6 %. Здатність  $K_{ATP}$ -каналів підтримувати енергетичний баланс пошкоджених гіпоксією клітин функціонально відображалась на змінах енергозалежного процесу транспорту іонів натрію у проксимальному відділі нефрону. Проксимальна реабсорбція іонів натрію у щурів з ГГН збільшувалась на 95 %.

Після введення флокаліну, порівняно з контрольними даними, знижувалась концентрація іонів калію в сечі на 40,3 %, калійурез зменшувався на 44,9 %. Разом із тим, порівняльний аналіз показників I-ї групи з даними у щурів з ГГН свідчить про модулюючий вплив флокаліну на калієвий баланс за умов розвитку гіпоксичного пошкодження нирок. На тлі активації  $K_{ATP}$ -каналів концентрація іонів калію в сечі знижувалась на 38,4 %, калійурез зменшувалась на 26 %. Калійзберігаючу реакцію можна було б також пов'язати зі зниженням альдостеронових впливів. Однак, зважаючи на коефіцієнт концентрації  $Na^+/K^+$  в сечі, можна припустити, що флокалін стабілізує процеси секреції і реабсорбції іонів калію в клітинах канальців нефрону.

У щурів із гіпоксичним ураженням під впливом дилтіазему концентраційний

індекс креатиніну не змінювався, а в порівнянні з I-ю групою зменшувався на 47,9 % і на 32,6 % був нижчим за контроль (див. табл.). Незважаючи на притаманну вазодилатуючу дію, бензотіазепіновий БКК дилтіазем і активатор  $K_{ATP}$ -каналів флокалін різняться за інтенсивністю судинорозширювальних ефектів, за гемодинамічними ренальними механізмами і станом фільтраційної функції нирок [11, 12]. Відповідно до тенденцій ШКФ, фільтраційний заряд іонів натрію у щурів із ГГН після введення дилтіазему не змінювався та на 47,21 % знижувався порівняно з I-ю групою. Також не відрізнявся від значення у нелікованих щурів показник реабсорбованої фракції іонів натрію і був на 47,2 % нижче, ніж у I-ї групи. Концентрація іонів натрію в сечі під впливом дилтіазему досягала значень контролю, а у порівнянні з I-ю групою збільшувалась на 70,2 %. Мало місце трикратне збільшення стандартизованого за КФ показника екскреції натрію порівняно з групою щурів, яким вводили флокалін.

За умов розвитку гіпоксичної нефропатії дилтіазем протидіє звуженню судин, однак, порівняно з флокаліном, не чинить цитопротективний ефект значним усуненням енергодефіциту проксимальних канальців за рахунок відкриття  $K_{ATP}$ -каналів. Проксимальна реабсорбція іонів натрію у щурів з ГГН не змінювалась, а в порівнянні з I-ю групою – знижувалась на 50 %. Клубочково-канальцевий баланс підтримувався альдостеронозалежною реабсорбцією іонів натрію у дистальних канальцях нефрону, які функціонували за умов ГГН. Показник дистальної реабсорбції іонів натрію в перерахунку на КФ збільшувався на 48,9 % порівняно з інтактними щурами і на 97 % – у порівнянні з I-ю групою.

Концентрація іонів калію після введення дилтіазему на 33,3 % перевищувала значення у нелікованих щурів і на 86 % була вищою, ніж у I-ї групі. Швидше за все, під впливом флокаліну підвищується канальцева секреція іонів калію

у дистальному відділі нефрону. Після введення препарату калійурез збільшувався на 84,3 % порівняно з I-ю групою і досягав рівня показника у інтактних щурів.

### Висновки

1. Розвиток хронічної гістогемічної гіпоксичної нефропатії у щурів після введення нітриту натрію та динітрофенолу характеризувався зменшенням концентраційного індексу ендогенного креатиніну, зменшенням проксимальної реабсорбції іонів натрію та зниженням іонovidільної функції нирок.
2. Під впливом активатора калієвих каналів флокаліну у щурів з гістогемічною гіпоксичною нефропатією підвищувався концентраційний індекс ендогенного креатиніну, відновлювались енергозалежні процеси проксимальної канальцевої реабсорбції іонів натрію, зменшувався калійурез.
3. Після застосування блокатора кальцієвих каналів дилтіазему у щурів із гіпоксичним пошкодженням нирок концентраційний індекс ендогенного креатиніну і проксимальний транспорт іонів натрію не змінювались, активувався дистальний транспорт іонів натрію, збільшувались натрійурез і калійурез.
4. Зміни іонорегулювальної функції нирок після активації  $K_{ATP}$ -каналів за умов хронізації гіпоксичної нефропатії зумовлені захисними впливами флокаліну на клубочковий і на канальцевий сектори нефрону, тоді як дилтіазему притаманний лише тубулопротекторний ефект.

### Література

1. Role of hypoxia in the pathogenesis of renal disease / K.U. Eskardt, W.M. Bernhardt, A. Weidemann [et al.] // *Kidney Int Suppl.* – 2005. -№ 99. – P. 46-51.
2. Nangaku M. Chronic hypoxia and tubulointerstitial injury: a final common pathway to end-stage renal failure // *M. Nangaku // J Am Soc Nephrol.* – 2006. Vol. 17, № 1. – P. 17-25.
3. Гоженко А.И. Протекторная роль актива-

ции аденозинтрифосфатчувствительных калиевых каналов при развитии острого гипоксического поражения почек / А.И. Гоженко, Н.Д. Филипец // *Вестник Казахского Национального медицинского университета.* – 2013. – № 5 (1). – С. 84-86.

4. Gozhenko A. Flokaline and diltiazem renoprotector properties in chronization hypoxic nephropathy / A. Gozhenko, N. Filipets, W. Zukow // *Journal of Health Science.* – 2013. – Vol. 3, № 12. – С. 389-398.
5. Путилина Ф.Е. Влияние гипоксии и 2,4-динитрофенола на лактатдегидрогеназную реакцию в мозгу, печени, в почках / Ф.Е. Путилина, Н.Д. Ещенко // *Вопросы медицинской химии.* – 1971. – Т. 17, № 2. – С.161-165.
6. Філіпец Н.Д. Морфологічні зміни тканин нирок за умов поєданого застосування нітриту натрію та 2,4-динітрофенолу / Н.Д. Філіпец, А.І. Гоженко, І.С. Давиденко // *Вісник морфології.* – 2013. – Т.19, № 2. – С. 268-271.
7. Михеева А.И. Сульфосалициловый метод определения белка в моче / А.И. Михеева, И.А. Богодарова // *Лабораторное дело.* – 1969. — №7. – С. 441-442.
8. Методи експериментального моделювання ураження нирок для фармакологічних досліджень: [метод. рекомендації] / [А.І. Гоженко, С.Ю. Штриголь, В.М. Лісовий та ін.]. – Київ, 2009. – 47 с.
9. Angiotensin subtype-2 reseptors inhibit rennin biosynthesis and angiotensin II formation / Siragy Helmy, Xue Chun, Abadir Peter [et al.] // *Hypertension.* – 2005. – Vol. 45, № 1. – P. 133-137.
10. Рябов С.И. Функциональная нефрология / С.М.Рябов, Ю.В.Наточин. – Спб.: Лань, 1997. – 304 с.
11. Філіпец Н.Д. Функціональні зміни нирок щурів за умов фармакологічної активації калієвих каналів / Н.Д. Філіпец, А.І. Гоженко // *Вісник Вінницького національного медичного університету.* – 2013. – Т. 17, № 2. – С. 324-327.
12. Филипец Н.Д. Сравнительная оценка нефропротективных свойств модуляторов калиевых и кальциевых каналов при экспериментальном поражении почек / Н.Д. Филипец, А.И. Гоженко // *Экспериментальная и клиническая фармакология.* – 2014. – Т. 77, № 1. – С. 10-12.

### References

1. Eskardt K.U., Bernhardt W.M., Weidemann A. et al. 2005, Role of hypoxia in the pathogenesis of renal disease, *Kidney Int Suppl*, № 99, pp. 46-51.
2. Nangaku M. Chronic hypoxia and tubulointerstitial injury: a final common pathway to end-stage renal failure 2006, *J Am Soc Nephrol*, Vol. 17, № 1, pp. 17-25.
3. Gozhenko A.I., Filipets N.D. The protective role of adenosine triphosphate sensitive potassium channels activation under conditions of acute hypoxic lesion of kidneys, 2013, *Vestnik KAZNMU*, № 5 (1), pp. 84-86. (in Russian)
4. Gozhenko A., Filipets N., Zukow W. Flokalin and diltiazem renoprotector properties in chronization hypoxic nephropathy, 2013, *Journal of Health Science*, Vol. 3, № 12, pp. 389-398.
5. Putilina F.E., Eschenko N.D. Influence of hypoxia and 2,4-dinitrophenol on lactate dehydrogenase reaction in brain, liver and kidneys, 1971, *Issues of Medical Chemistry*, Vol. 7, №2. – pp. 161-165. (in Russian)
6. Filipets N.D., Gozhenko A.I., Davydenko I.S. Morphological changes of the kidneys tissue of he rats in the case of the combination of the usage of sodium nitrite and 2,4-dinitrophenol, 2013, *Reports of Morphology*, Vol. 19, № 2, pp. 268-271. (in Ukrainian)
7. Mikheeva A.I., Bogodarova I.A. Sulphosalicylic method for determination of urine protein, 1969, *Laboratory Work*, №7. – pp. 441-442. (in Russian)
8. Gozhenko A.I., Shtrygol S.Y., Lisovyy V.M. Methods for experimental modeling of lesion of kidneys for pharmacological studies: [method. recommendations], 2009, Kiev, 47 p. (in Ukrainian)
9. Siragy Helmy, Xue Chun, Abadir Peter et al. Angiotensin subtype-2 reseptors inhibit rennin biosynthesis and angiotensin II formation, 2005, *Hypertension*, Vol. 45, № 1, pp. 133-137.
10. Ryabov S.I., Natochin Y.V. Functional Nephrology, 1997, Spb.: Lan, 304 p. (in Russian)
11. Filipets N.D., Gozhenko A.I. Functional changes of kidneys in rats under the conditions of pharmacological activation of ATP-dependent potassium channels 2013, *Reports of Vinnytsia National Medical University*, Vol. 17, № 2, pp. 324-327. (in Ukrainian)
12. Filipets N.D., Gozhenko A.I. A Comparative Assessment of Nephroprotective Properties of Potassium and Calcium Channel Modulators in Experimental Renal Injury, 2014, *Experimental and Clinical Pharmacology*, Vol. 77, № 1, pp. 10-12. (in Russian)

### Резюме

#### ВЛИЯНИЕ ФЛОКАЛИНА И ДИЛТИАЗЕМА НА ИОНОРЕГУЛИРУЮЩУЮ ФУНКЦИЮ ПОЧЕК В УСЛОВИЯХ ГИПОКСИЧЕСКОЙ НЕФРОПАТИИ

*Гоженко А.И., Филипец Н.Д.*

В экспериментах на лабораторных нелинейных белых крысах исследованы изменения ионорегулирующей функции почек после введения флокалина и дилтиазема (по 5 мг/кг, 7 дней) в условиях хронизации гипоксической гистогемической нефропатии (ГГГН). Установлено, что под влиянием флокалина у крыс с ГГГН повышался концентрационный индекс эндогенного креатинина, восстанавливались процессы проксимальной канальцевой реабсорбции ионов натрия, уменьшался калийурез. После применения дилтиазема у крыс с ГГГН концентрационный индекс эндогенного креатинина и проксимальный транспорт ионов натрия не изменялись, активировался дистальный транспорт ионов натрия, увеличивались натрийурез и калийурез. Сделаны выводы, что флокалин проявляет защитное влияние на клубочковый и канальцевый секторы нефрона, тогда как для дилтиазема характерен только тубулопротекторный эффект.

**Ключевые слова:** флокалин, дилтиазем, ионорегулирующая функция, гипоксическая нефропатия.

### Summary

#### INFLUENCE OF FLOCALIN AND DILTIAZEM ON ION REGULATORY FUNCTION UNDER CONDIONS OF HYPOXIC NEPHROPATHY

*Gozhenko A.I., Filipets N.D.*

In experiments on non-linear white rats we have studied the changes of ion

regulatory function of kidneys after administration of flocalin and diltiazem (5 mg/kg, 7 days) under conditions of chronic hypoxic histohemic nephropathy (HHN). Under the influence of flocalin in rats with HHN we have observed the increase of concentration index of endogenous creatinine, renewal of the processes of proximal tubular sodium reabsorption, decrease of potassium uresis. After the administration of diltiazem in rats with HHN the index of endogenous creatinine and proximal transport of sodium ions did

not change, while the distal transport of sodium ions activated, sodium uresis and potassium uresis increased. We have concluded that flocalin reveals protective influence on glomerular and tubular sectors of the nephron, whilst diltiazem shows only tubular protection.

**Key words:** *flocalin, diltiazem, ion regulatory function, hypoxic nephropathy.*

*Впервые поступила в редакцию 25.02.2014 г.  
Рекомендована к печати на заседании редакционной коллегии после рецензирования*

УДК 616.311:611.08:615.831.2

## МОРФОЛОГИЧЕСКОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ СЛИЗИСТОЙ ОБОЛОЧКИ ПОЛОСТИ РТА ПОСЛЕ ПРИМЕНЕНИЯ РЕМИНЕРАЛИЗУЮЩЕГО ГЕЛЯ «СЛЮРЕМ» В ЭКСПЕРИМЕНТЕ

**Новицкая И.К.**

*Одесский национальный медицинский университет (Одесса)*

Цель настоящего исследования состояла в изучении влияния геля для полости рта, включающего минеральные компоненты, на слизистую оболочку.

Для проведения эксперимента была использована модель развития токсического воспаления СОПР, развивающегося в результате действия метилметакрилата.

Сформировали три группы животных: интактные (группа сравнения), с моделью воспаления, модель воспаления и обработка реминерализующим гелем «Слюрем».

Результаты показали, что в группе сравнения СОПР была в норме. Во второй группе наличие негранулематозного воспаления (явления акантоза в эпителии, роговой слой неравномерно утолщен, слущивается). Выявляются отдельные дегенеративно измененные эпителиальные клетки и нарушение их дифференциации по слоям, фокальный отек эпителиоцитов, их вакуольная дегенерация, изъязвление базальной мембраны. Субэпителиальный слой отечен и в нем определяется периваскулярная лимфоидная инфильтрация. В третьей группе структура эпителиального покрова практически не отличается от нормы, отмечается нарушение дифференциации эпителиоцитов по слоям, отмечается неравномерная толщина эпителия, незначительный отек стромы.

Вывод. Гель «Слюрем» может быть использован в качестве лечебного и профилактического средства.

**Ключевые слова:** *слизистая оболочка полости рта, воспаление, метилметакрилат, гель для полости рта.*

Гели для полости рта широко используются в стоматологии в качестве гигиенических, профилактических и лечебных средств [1-3].

Достаточно часто их используют в

ортопедической стоматологии для улучшения адаптации к съемным протезам [4-6].

Гели могут служить искусственной слюной при сухости слизистой оболочки