

УДК 616.61 – 085.254

Н. Д. ФілінецьБуковинський державний медичний
університет, м. Чернівці**МОДУЛЯЦІЯ АКТИВНОСТІ ІОННИХ
КАНАЛІВ ДИЛТІАЗЕМОМ ТА ФЛОКАЛІНОМ
ЗА УМОВ ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЇ
НЕФРОПАТІЇ**

Ключові слова: дилтіазем, флокалін, експериментальна нефропатія.

Резюме. У досліджах на нелінійних щурах встановлено, що після разового введення блокатора кальцієвих каналів дилтіазему, як і активатора калієвих каналів флокаліну через 2 год моделювання нефропатії збільшується діурез, натрійурез, швидкість клубочкової фільтрації, відновлюється проксимальна реабсорбція іонів натрію, зменшується концентрація креатиніну в крові та екскреція білка. Зіставлення значень показників свідчить про переважання захисного впливу флокаліну над таким дилтіазему на початковій стадії розвитку сулемової нефропатії.

Вступ

Однією з основних причин розвитку патологічного процесу в нирках є дисбаланс нейрогуморальних систем, які регулюють гемодинаміку та каналцевий транспорт іонів натрію. Так, підвищення тонуусу симпатичної нервовою системи (СНС) супроводжується надмірною активацією ренін-ангіотензин-альдостеронової системи, зруженням резистивних судин кіркової речовини та підвищенням реабсорбції натрію в проксимальних сегментах нефрону. У той же час нирки є сенсорним органом. За розвитку нефропатії зростає активність рецепторів, які контролюють склад інтерстиційної рідини та гідростатичний тиск, збуджуються центральні ланки рефлексу, посилюються впливи СНС на серце, судини та нирки, що обумовлює прогрес та ускладнення захворювання [9]. Відповідно, актуальним є дослідження механізмів фармакологічної підтримки протилежної нейрогуморальної системи, яка стримує надмірні вазоконстрикторні, антинатрійуретичні реакції та ремоделювання нирок [2].

Відомо, що порушення функціонування іонних каналів клітинних мембран (каналопатії) є пусковим механізмом різноманітних патологічних станів організму [8, 11]. Тому у сучасних роботах сполуки, які регулюють трансмембранний кальцієвий та калієвий транспорт, є засобами як для вивчення структурно-функціональних взаємозалежних зрушень, так і фармакологічної корекції за різних етіопатогенетичних захворювань [1, 3]. Усунення системної артеріальної гіпертензії, як одного з факторів гіпертензії/гіперфільтрації, розвитку судинних і склеротичних змін у паренхімі нирок апріорі опосередковує ренальні ефекти блокаторів кальцієвих (БКК) і активаторів

калієвих каналів. Разом із тим, місце обох груп у нефропротекції остаточно не визначено. Зважаючи на це, актуальним є дослідження порівняльних змін функціонального стану нирок під впливом БКК дилтіазему та активатора АТФ-чутливих калієвих (K_{ATP} -каналів) флокаліну за умов експериментальної нефропатії. Підґрунтям для зіставлення слугували спільні аспекти фармакодинаміки: відкриття калієвих каналів призводить до гіперполяризації клітинних мембран, закриття потенціал-залежних кальцієвих каналів і зменшення внутрішньоклітинного пулу іонів кальцію.

Мета дослідження

Вивчити порівняльні можливості корекції модуляторів активності іонних каналів дилтіаземом та флокаліном змін функціонального стану нирок за умов розвитку експериментальної нефропатії.

Матеріал і методи

Досліди проведені на 36-ти білих нелінійних щурах масою 0,15-0,17 кг, яких утримували на гіпонатрієвому режимі харчування з вільним доступом до відстояної водогінної води. Нефропатію моделювали підшкірним введенням 0,1% розчину сулеми в дозі 5 мг/кг маси тіла одноразово [5]. Через 2 год групі щурів внутрішньошлунково вводили дилтіазем ("Sanofi", Франція) у дозі 5 мг/кг на 1% слизу крохмалю в об'ємі 5 мл/кг маси тіла, другій групі аналогічним шляхом вводили флокалін [4] у дозі 5 мг/кг. Контролем були інтактні щури. Через 30 хв проводили водне навантаження внутрішньошлунковим введенням водопровідної води кількістю 5% від маси тіла та поміщали в індивідуальні обмінні клітки для збо-

ру сечі впродовж 2 год. Евтаназію щурів проводили під нембуталовим наркозом (1% розчин етаналу натрію, 20 мг/кг), дотримуючись положення "Європейської конвенції по захисту хребетних тварин, яких використовують в експериментальних та інших наукових цілях" (Страсбург, 1986). У сечі і плазмі крові визначали вміст іонів натрію, калію методом полум'яної фотометрії та креатиніну в реакції з пікриновою кислотою колориметрично [6], за реакцією з сульфосаліциловою кислотою визначали білок у сечі. Статистичну обробку проводили за допомогою комп'ютерної програми "Statgrafics" з урахуванням t-критерію Стьюдента.

Обговорення результатів дослідження

На тлі введення сулеми в щурів знижувався діурез, натрійурез, зростала концентрація ендогенного креатиніну в плазмі крові, збільшувалася концентрація білка в сечі та виникала протеїнурія; зменшувалася швидкість клубочкової фільтрації (ШКФ) та каналцева реабсорбція іонів натрію. Отримані експериментальні дані мали аналогічну тенденцію до змін показників, які спостерігались через 24 год після модулювання сулемової нефропатії [5,7], що підтверджує розвиток патологічного процесу.

Введення мембранотропних препаратів через 2 год розвитку токсичного ураження нирок призводило до підвищення діурезу у мл/2год/100г під впливом дилтіазему на 25% та на 55% після введення флокаліну (тут і надалі порівнюються лише достовірні значення показників, $p < 0,05$). Активація калієвих каналів призводила до збільшення на 98,3% ШКФ у мкл/хв. Після застосування дилтіазему лише змінились відмінності показників порівняно з вихідним рівнем. Так, ШКФ у нелікованих щурів була на 64% меншою за контроль, після застосування дилтіазему різниця становила 43%. Подібним чином можна охарактеризувати вміст креатиніну в крові після застосування БКК, тоді як у лікованих флокаліном щурів зменшений на 22% показник концентрації креатиніну крові практично досягав рівня контролю.

Обидва препарати виявляли антипротеїнуричний ефект. Концентрація білка в сечі в г/л знижувалась на 59,1% після введення дилтіазему і на 75% за активації K_{ATP} -каналів. Відповідно зменшувалась екскреція білка в мг/2год – на 50% та на 66,7%.

Порівняно з сулемовою нефропатією за умов введення БКК натрійурез у мкмоль/2год зростає на 99% і на 212% – після введення флокаліну. При цьому показник проксимальної реабсорбції іонів натрію у перерахунку на 100 мкл клубочкового фільтрату під впливом обох препаратів досягав контрольних значень.

Аналіз результатів свідчить про однонаправленість змін показників функціонального стану нирок під впливом обох препаратів за умов розвитку сулемової нефропатії. Збереження режиму гломерулярної гемодинаміки внаслідок зменшення входу іонів кальцію в афферентних судинах нирок підвищує ШКФ, гальмує ретенційну азотемію. Якщо брати до уваги, що втрати білка з сечю є віддзеркаленням проникності гломерулярної базальної мембрани, то зниження протеїнурії свідчить про стримання розвитку дисфункції нирок. Відновлення показників проксимального транспорту іонів натрію ймовірно пов'язане зі зменшенням опосередкованого внутрішньоклітинним кальцієм утворення ангіотензину II, тромбоксану A_2 , які індуюють вторинно-ішемічне пошкодження нефрону [5]. Перевага значень показників під впливом флокаліну може бути обумовлена передачею більш потужної системної вазодилатації на капіляри клубочка, стабілізацією енергоресурсів клітин нирок за умов їх безпосереднього пошкодження, залученням мітохондріальних калієвих каналів у кардіопротекцію та активацією передсердного натрійуретичного пептиду [10].

Висновки

1. Після разового введення БКК дилтіазему, як і активатора K_{ATP} -каналів флокаліну через 2 год моделювання нефропатії збільшується діурез, натрійурез, ШКФ, відновлюється проксимальна реабсорбція іонів натрію, зменшується концентрація креатиніну крові та екскреція білка.

2. Зіставлення значень показників, які вивчались свідчить про переважний захисний вплив флокаліну над дилтіаземом на початковій стадії розвитку сулемової нефропатії.

Перспективи подальших досліджень

Вивчення змін показників біоенергетичних процесів у тканинах нирок під впливом модулаторів іонних каналів клітин за умов розвитку сулемової нефропатії.

Література 1. Костюк Е.П. Роль изменений трансмембранных ионных токов при патологических состояниях организма / Е.П. Костюк, П.Г. Костюк // Успехи физиологических наук – 2003. – Т 34, № 1. – С. 3-13. 2. Кузьмин О.Б. // Нейрогуморальный дисбаланс как причина дисфункции почки при первичной артериальной гипертензии / О.Б. Кузьмин, М.О. Пугаева // Нефрология. – 2004. - Т.8, № 1. – С. 29-35. 3. Мохорт М.А. Кардіотоксичні ефекти доксорубіцину і доцільність їх фармакологічної корекції антагоністами кальцію дигідропіридинового ряду та активаторами АТФ-чутливих калієвих каналів гуанідинового ряду / М.А. Мохорт, Н.М. Серединська, Л.М. Киричок // Фармакологія та лікарська токсикологія. – 2010. - № 4 (17). – С. 35-44. 4. Організація промислового виготовлення препарату Флокалін – нового вітчизняного міотропного спазмолітика і кардіопротектора / О.О. Мойбенко, Р.Б. Струтинський, Л.М. Ягупольський [та ін.] // Наука та інновації. – 2009. - Т.5, № 1. – С. 80-84. 5. Роговий Ю.Є. Механізми розвитку

тубуло-інтерстиційних пошкоджень при патології нирок (експерим. дослідження): Автореф. дис... д-ра мед. наук: 14.03.04 / Буковинська держ. мед. академ. - Одеса, 2000. - 36 с. 6. Рябов С.И. Функциональная нефрология / С.М. Рябов, Ю.В. Наточин. - СПб.: Лань, 1997. - 304 с. 7. Филипцев Н.Д. Возможности мембранофармакологической коррекции ионо-регуляторной функции нирок при токсичной нефропатии / Н.Д. Филипцев, О.Г. Кметь // Сучасні проблеми токсикології. Безпека їжі та середовища життєдіяльності людини: матеріали III з'їзду токсикологів України. Київ, 18-19 груд. 2011 р. - С. 63. 8. Boudoulas K.D. Beyond membrane channelopathies: alternative mechanisms underlying complex human disease / K.D. Boudoulas, P.J. Mohler // Acta Pharmacol Sin. - 2011. - № 32(6). - P. 798-804. 9. Ciriello J. Renal afferents and hypertension / J. Ciriello, C.V. de Olivera // Curr Hypertens Rep. - 2002. - Vol. 4, № 2. - P. 136-142. 10. Kir6.2-deficient mice are susceptible to stimulated ANP secretion: K_{ATP} channel acts as a negative feedback mechanism? / [N. Saegusa, T. Sato, T. Saito et al.] // Cardiovasc Res. - 2005. - № 67(1). - P. 60-68. 11. Nadeem A. Ion channels and channelopathies / A. Nadeem, M. Mazhar Hussain // Pak J Physiol. - 2010. - № 6(1). - P. 54-57.

МОДУЛЯЦИЯ АКТИВНОСТИ ИОННЫХ КАНАЛОВ ДИЛТИАЗЕМОМ И ФЛОКАЛИНОМ ПРИ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЙ НЕФРОПАТИИ

Н.Д. Филипцев

Резюме. В опытах на нелинейных крысах установлено, что после разового введения блокатора кальциевых каналов дилтиазема, как и активатора калиевых каналов флокалина через 2 час моделирования нефропатии увеличивается диурез, натрийурез, скорость клубочковой фильтрации, восстанавливается проксимальная реабсорбция ионов натрия, уменьшается концентрация креатинина в крови и экскреция белка. Сопоставление значений показателей показывает преимущественное защитное влияние флокалина над дилтиаземом на начальной стадии развития сулемовой нефропатии.

Ключевые слова: дилтиазем, флокалин, экспериментальная нефропатия.

MODULATION OF ACTIVITY OF ION CHANNELS WITH DILTIAZEM AND FLOCALIN IN EXPERIMENTAL NEPHROPATHY

N.D. Filipets

Purpose. To study comparative abilities of correction of changes of the functional state of kidneys with ion channels activity with modulators Diltiazem and Flocalin under conditions of experimental nephropathy.

Methods. In two hours after modelling of sublimate nephropathy in non-capital white rats Diltiazem (5 mg/kg) and Flocalin (5 mg/kg) were administered. In two hours of 5% water load diuresis was registered. Concentration of sodium, potassium ions and creatinine in urine and blood plasma was measured; urine protein was assessed. Statistical processing of the data was done using StatGraf program.

Results. After a single monotherapy with calcium channel blocker Diltiazem, as well as after administration of potassium channel activator Flocalin we have observed the increase of diuresis, natriuresis and glomerular filtration rate. Proximal reabsorption of sodium ions has restored and blood concentration of creatinine and excretion of protein has decreased. The analysis of the indexes has shown predominant protective effect of Flocalin comparing to Diltiazem at the initial stage of sublimate nephropathy.

Key words: Flocalin, Diltiazem, experimental renal nephropathy.

Bukovinian State Medical University (Chernivtsi)

Clin. and experim. pathol. - 2012. - Vol. 11, №3(41). - P.169-171.

Надійшла до редакції 25.08.2012

Рецензент - проф. Ю.С.Роговий

© Н.Д. Филипцев, 2012