© А.И. Гоженко, А.С. Федорук, 2000
УДК 616.61-008.64-092.9-085

А.И. Гоженко, А.С. Федорук

ВЛИЯНИЕ ПРЕДУКТАЛА НА РАЗВИТИЕ И ТЕЧЕНИЕ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЙ ОСТРОЙ ПОЧЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ

A.I.Gozhenko, A.S.Fedoruk

THE EFFECT OF PREDUCTAL ON THE DEVELOPMENT AND COURSE OF EXPERIMENTAL ACUTE RENAL FAILURE

Кафедра патологической физиологии Одесского государственного медицинского университета, Украина

РЕФЕРАТ

В опытах на 44 самцах белых крыс показано, что введение сулемы 5 мг/кг приводит через 24 ч к возникновению олигурической стадии острой почечной недостаточности. Внутрибрюшинное введение крысам 5 мг/кг предуктала, как профилактически (одновременно с введением сулемы), так и с целью лечебного воздействия (через 12 и 24 ч после введения сулемы) оказывает отчетливое позитивное влияние на функцию почек, что выражается в восстановлении скорости клубочковой фильтрации, снижении уровня креатининемии, благоприятном эффекте на процессы канальцевого транспорта.

Ключевые слова: острая почечная недостаточность, сулема, предуктал, креатинин, клубочковая фильтрация, канальцевый транспорт.

ABSTRACT

Experiments in 44 male albino rats have shown that administration of bichloride of mercury in a dose of 5 mg/kg results in the oliguric state of acute renal failure in 24 hours. The intraperitoneal administration of 5 mg/kg of Preductal (possessing an antioxidant and antiischemic action) to rats both for prophylactic purposes (simultaneously with the administration of bichloride of mercury) and for obtaining a therapeutic effect (in 12 and 24 hours after the administration of bichloride of mercury) gives a marked positive effect on the renal function expressed as a restoration of the glomerular filtration rate, decreased level of creatininemia and a favorable effect on the tubular transport processes.

Key words: acute renal failure, bichloride of mercury, Preductal, creatinine, glomerular filtration, tubular transport.

ВВЕДЕНИЕ

Известно, что при токсических нефропатиях происходят значительные нарушения метаболизма паренхимы почек, причем, особенно существенно нарушаются процессы окислительного фосфорилирования в корковом веществе почек, что обусловлено значительным повреждением на уровне митохондрий [1—3, 5]. Энергетический дефицит в почечном эпителии является ведущим патогенетическим механизмом нарушения энергозависимого транспорта в эпителии почечных канальцев [2, 4, 7]. Это предполагает возможность коррекции нарушенных процессов канальцевой реабсорбции и секреции путем восстановления энергетического обмена в почках с помощью веществ, нормализующих, в первую очередь, окислительный метаболизм.

В последние годы в терапевтическую практику, преимущественно в кардиологию, входит новый фармакологический препарат триметазидин (предуктал), в основе механизма действия которого находится способность восстанавливать пул энергетических фосфатов и, следовательно, существенно влиять на энергетический обмен в тканях [6, 8]. Это позволило предположить, что предуктал может оказаться эффективным при повреждении почек, в которых важная роль отводится нарушениям энергетического метаболизма.

Цель и задачи исследования заключались в проведении анализа профилактического и терапевтического влияния предуктала на течение экспериментальной сулемовой острой почечной недостаточности (ОПН) путем изучения функционального состояния почек белых крыс-самцов в условиях индуцированного водного диуреза.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Эксперименты проведены на 44 самцах белых крыс массой 0,12—0,15 кг. Экспериментальную сулемовую ОПН вызывали подкожным введени-

ем дихлористой ртути в дозе 5 мг/кг массы тела [5]. Предуктал (фирма Servier, Франция) вводили внутрибрюшинно в дозе 5 мг/кг, предварительно растворив в воде для инъекций.

Исследования во всех группах проводили через 24 ч после введения сулемы (1-я группа), что соответствует олигурической стадии ОПН. Во 2-й группе предуктал вводили однократно, одновременно с сулемой; в 3-й группе — предуктал вводили дважды (через 12 и 24 ч) после введения сулемы. Контролем служили крысы, которым вместо раствора предуктала вводили воду для инъекций. Функциональное состояние почек изучали в условиях водного диуреза (введение зондом в желудок подогретой до 37 °С водопроводной воды в количестве 5% массы крысы с последующим сбором мочи за 2 ч). Концентрацию креатинина в моче определяли по Фолину [Берхин Е.Б., Иванов Ю.И., 1972], в плазме крови — по Попперу в модификации А.К. Мерзона (1970); содержание белка в моче — количественным сульфосалициловым методом А.И. Михеевой, И.А. Богодаровой (1969); концентрацию натрия, калия в моче и плазме крови — методом фотометрии пламени на ФПЛ-1; титруемые кислоты и аммиак — титрометрически. Показатели деятельности почек рассчитывали по формулам Ю.В. Наточина (1974) и А.И. Гоженко (1991).

Абсолютные величины показателей деятельности почек стандартизованы приведением к 0,1 кг массы тела животного или к 100 мкл клубочкового фильтрата. Полученные данные статистически обработаны на PC IBM-586 по программе "Statgraphics" (США). В таблицах степень достоверности указана только для статистически значимой разницы изучаемых показателей (p — не более 0,05).

РЕЗУЛЬТАТЫ

Подкожное введение хлорида ртути приводит к токсической нефропатии с нарушением

Таблица 1

Функция почек крыс через 24 ч после введения сулемы и предуктала в условиях водного диуреза ($\bar{X} \pm S$)

Изучаемые показатели	Контроль (n=14)	Сулема, 1-я группа (n=10)	Сулема+предуктал одновременно, 2-я группа (n=10)	Сулема+предуктал через 12 и 24 ч, 3-я группа (n=10)
Диурез, мл/2 ч	3,84 ± 0,39	2,43 ± 0,22 p <0,01	3,54 ± 0,23 p_1 <0,01	4,03 ± 0,50 p_1 <0,01
Относительный диурез, %	76,79 ± 7,94	48,62 ± 4,32 p <0,01	70,86 ± 4,68 p_1 <0,01	80,61 ± 10,05 p_1 <0,01
Концентрация креатинина в моче, ммоль/л	0,68 ± 0,05	1,48 ± 0,09 p <0,001	1,31 ± 0,04 p <0,001	1,16 ± 0,08 p <0,001 p_1<0,05
Концентрация креатинина плазмы, мкмоль/л	70,86 ± 8,45	318,56 ± 60,07 p <0,001	251,44 ± 25,43 p <0,001	85,38 ± 10,35 p_1 <0,01 p_2 <0,01
Концентрационный индекс креатинина, ед.	10,57 ± 1,65	5,74 ± 0,90 p <0,05	5,66 ± 0,61 p<0,05	15,52 ± 2,78 p_1<0,01 p_2 <0,05
Экскреция креатинина, мкмоль/2 ч	2,63 ± 0,36	3,48 ± 0,20 p <0,05	4,65 ± 0,39 p <0,01 p_1 <0,02	4,58 ± 0,57 p <0,01
Скорость клубочковой фильтрации, мкл/мин	333,79 ± 66,66	115,38 ±19,83 p <0,01	175,02 ± 20,42 p<0,01 p_1<0,01	474,02 ± 55,29 p_1 <0,001 p_2 <0,01
Реабсорбция воды, %	88,99 ± 1,72	78,76 ± 3,31 p <0,05	80,58 ± 2,15	92,21 ± 1,18 p_1 <0,01 p_2 <0,001
Концентрация белка в моче, ммоль/л	0,03 ± 0,002	0,26 ± 0,01 p <0,001	0,25 ± 0,03 p <0,001	0,15 ± 0,02 p <0,001 p_1 <0,001 p_2 <0,01
Экскреция белка, мг/2 ч	0,13 ± 0,02	0,63 ± 0,06 p <0,001	0,86 ± 0,08 p <0,001 p_1 <0,05	0,56 ± 0,05 p <0,001 p_2<0,01
Экскреция белка, мг/100 мкл клубочкового фильтрата	0,04 ± 0,006	0,65 ± 0,09 p <0,001	0,63 ± 0,15 p <0,01	0,13 ± 0,02 p <0,05 p_1 <0,001 p_2 <0,001

Примечание. Здесь и в табл. 2, 3: p– степень достоверности различий в сравнении с контролем; p_1 – с 1-й группой; p_2 – со 2-й группой; n– число наблюдений.

функции почек и развитием олигурической стадии синдрома ОПН (табл. 1). Выявлено выраженное уменьшение диуреза (как абсолютного, так и относительного), обусловленного значительным снижением скорости клубочковой фильтрации, что вызывает развитие ретенционной азотемии (концентрация креатинина плазмы возрастает в 5 раз). Наряду с этим выявлены значительные нарушения функционирования канальцевого аппарата почек — уменьшение канальцевой реабсорбции воды с одновременным достоверным увеличением экскреции белка, особенно стандартизованного по уровню клубочковой фильтрации.

Значительные изменения наблюдали и со стороны ионорегулирующей функции почек (табл. 2). Зафиксировано существенное достоверное увеличение концентрации и экскреции натрия, особенно стандартизованной. Это повышение проходило на фоне резкого снижения фильтрационного заряда натрия, а также вследствие значительного уменьшения его как абсолютной, так и относительной реабсорбции и повышения клиренса, что приводило к гипонатриемии. Концентрация и экскреция калия также возрастали, но соотношение натрия и калия в моче значительно повышалось, что указывает на преимущественное нарушение транспорта натрия.

Таблица 2

Ионорегулирующая функция почек у крыс через 24 ч после введения сулемы и предуктала в условиях водного диуреза ($\bar{X} \pm S$)

Изучаемые показатели	Контроль (n=14)	Сулема, 1-я группа (n=10)	Сулема+предуктал одновременно, 2-я группа (n=10)	Сулема+предуктал через 12 и 24 ч, 3-я группа (n=10)
Концентрация натрия в моче, ммоль/л	0,48 ± 0,09	10,88 ± 2,92 p <0,001	1,80 ± 0,39 p <0,01 p_1 <0,01	14,25 ± 1,43 p <0,001 p_2 <0,01
Экскреция натрия, мкмоль/2 ч	1,86 ± 0,46	23,36 ± 4,54 p <0,001	5,75 ± 0,96 p <0,001 p_1 <0,01	56,39 ± 9,54 p<0,001 p_1 <0,01 p_2 <0,001
Экскреция натрия, мкмоль/100 мкл клубочкового фильтрата	0,58±0,10	28,38±6,31 p <0,01	4,61±1,14 p <0,01 p_1 <0,01	13,07±3,13 p <0,001 p_1 <0,05 p_2 <0,05
Концентрация натрия в плазме, ммоль/л	143,57±1,96	111,94± 2,94 p <0,001	129,17± 0,83 p <0,01 p_1 <0,001	126,25±1,05 p <0,01 p_1 <0,001
Фильтрационный заряд натрия, мкмоль/мин	48,17 ± 9,74	13,23 ± 2,44 p <0,001	22,74 ± 3,93 p <0,01 p_1 <0,05	59,95 ± 7,08 p_1 <0,001 p_2 <0,01
Экскретируемая фракция натрия, мкмоль/мин	0,016±0,004	0,19 ± 0,04 p <0,001	0,05 ± 0,008 p <0,01 p_1 <0,01	0,47± 0,08 p <0,001 p_1 <0,01 p_2 <0,001
Абсолютная реабсорбция натрия, мкмоль/мин	48,15 ± 9,73	13,04 ± 2,46 p <0,001	22,69 ± 3,93 p <0,01 p_1 <0,01	59,48 ± 7,09 p_1 <0,001 p_2 <0,01
Относительная реабсорбция натрия, %	99,97 ± 0,004	97,81 ± 0,55 p <0,01	99,70 ± 0,07 p <0 ,01 p_1 <0,01	99,09 ± 0,21 p <0,01 p_1<0,01 p_2 <0,05
Клиренс натрия, мл/2 ч	0,01 ± 0,003	0,21 ± 0,04 p <0,01	0,05 ± 0,007 p <0,01 p_1 <0,001	0,45 ± 0,07 p <0,001 p_1<0,01 p_2 <0,001
Концентрационный индекс натрия, ед.	0,003 ± 0,001	0,099±0,026 p <0,01	0,014± 0,003 p <0,05 p_1<0,01	0,11 ± 0,01 p <0,01 p_2 <0,05
Концентрация калия в моче, ммоль/л	5,64 ± 0,60	23,33 ± 3,59 p <0,001	15,72 ± 1,87 p<0,01	11,56 ± 1,18 p <0,05 p_1 <0,01
Экскреция калия с мочой, мкмоль/2 ч	21,82 ± 3,40	53,39 ± 6,22 p <0,001	54,69 ± 7,21 p <0,01	45,49 ± 6,43 p <0,01
Соотношение концентрации натрия и калия мочи, ед.	0,08 ± 0,009	0,51 ± 0,14 p <0,001	0,11 ± 0,02 p_1 <0,01	1,37± 0,23 p <0,001 p_1 <0,01 p_2 <0,001

Изменения со стороны кислотовыделительной функции характеризовались увеличением экскреции титруемых кислот и аммиака.

Вышеописанные изменения свидетельствуют о том, что олигурическая стадия ОПН после введения сулемы возникает вследствие как снижения скорости клубочковой фильтрации, так и нарушения канальцевого транспорта воды и электролитов.

Введение предуктала одновременно с сулемой оказывает существенное влияния на течение ОПН у крыс 2-й группы. Так, в частности, практически нормализуется диурез, как абсолютный, так и относительный (табл. 1), возрастают концентрация и экскреция креатинина, достоверно (на 50 %) увеличивается скорость клубочковой фильтрации, по сравнению с величинами в 1-й группе. Концентрация белка в моче не изменяется, но экскреция даже возрастает за счет увеличения диуреза. При изучении ионорегулирующей функции почек установлено, что выделение калия остается на том же уровне, что и у животных 1-й группы. В то же время, канальцевые процессы транспорта натрия в почках претерпевают существенные позитивные изменения. Концентрация и экскреция натрия с мочой достоверно снижаются в сравнении с животными 1-й группы, что, по-видимому, является одной из причин увеличения концентрации натрия плазмы, сравнительно с сулемовой ОПН (см. табл. 2). Несмотря на увеличение фильтрационной фракции натрия, нормализацию общего количества транспортируемого натрия обеспечивало повышение реабсорбируемой фракции натрия за счет достоверного увеличения интенсивности его реабсорбции, судя по данным относительной реабсорбции. В итоге, экскретируемая фракция и, особенно стандартизованная экскреция натрия, в значительной мере нормализовались.

Введение предуктала дает положительный эффект и на кислотовыделительную деятельность почек с достоверным уменьшением стандартизованной экскреции аммиака и нормализацией выделения титруемых кислот (табл. 3).

Еще более значительные эффекты, свидетельствующие о нормализации функции почек, выявлены при двукратном введении предуктала, через 12 и 24 ч после введения сулемы. При этом диурез возрастает ещё в большей мере и в абсолютных и относительных величинах не отличается от контроля (см. табл. 1). Увеличены концентрация и экскреция креатинина, хотя и недостоверно, нарастает скорость клубочковой фильтрации. Как следствие этого полностью нормализуется уровень креатинина в плазме крови. Нарастание диуреза закономерно обусловлено повышением скорости клубочковой фильтрации, так как реабсорбция воды даже достоверно увеличена в сравнении с контрольной группой. Снижается протеинурия, судя по концентрации и экскреции белка, особенно стандартизованной по клубочковой фильтрации.

Также более эффективно двукратное введение предуктала нормализовало ионорегулирующую функцию почек. Выявлены уменьшение концентрации и тенденция к снижению экскреции калия. Вместе с тем, экскреция натрия даже возрастала, в основном за счет увеличения его фильтрационного заряда, так как его абсолютная реабсорбция значительно повышалась (см. табл. 2).

При изучении кислотовыделительной функции почек установлено увеличение выделения титруемых кислот, что обусловлено, по-видимому, нарастанием клубочковой фильтрации, так как стандартизованная экскреция титруемых кислот и аммиака, напротив, достоверно падала, как при сравнении с 1-й, так и со 2-й группой (см. табл. 3).

Таблица 3

Кислотовыделительная функция почек крыс через 24 ч после введения сулемы и предуктала в условиях водного диуреза($\bar{X} \pm S$)

Изучаемые показатели	Контроль (n=14)	Сулема, 1-я группа (n=10)	Сулема+предуктал одновременно, 2-я группа (n=10)	Сулема+предуктал через 12 и 24 ч, 3-я группа (n=10)
Экскреция титруемых кислот, мкмоль/2 ч	45,32±5,43	49,53±5,81	60,55±4,51	90,43±18,08 p_1 <0,05 p_2<0,05
Экскреция титруемых кислот мкмоль/100 мкл клубочкового фильтрата	15,47±2,59	49,50±7,50 p <0,001	42,12±6,78	21,09±3,94 p_1 <0,01 p_2 <0,05
Экскреция аммиака, мкмоль/2 ч	68,67±9,83	77,78±6,77	78,11±8,88	139,87±30,16 p_1 <0,05 p_2 <0,05
Экскреция аммиака мкмоль/ 100 мкл клубочкового фильтрата	24,05±4,83	81,07±10,63 p <0,001	53,59±8,71 p<0,01 p_1 <0,01	32,29±6,09 p_1 <0,01 p_2 <0,05
Аммонийный коэффициент, ед.	1,51 ± 0,08	1,63 ± 0,08	1,28 ± 0,11	1,63 ± 0,23

ОБСУЖДЕНИЕ

Полученные данные позволяют прийти к выводу, что введение предуктала оказывает благоприятное действие при экспериментальной ОПН, так как значительно уменьшает выраженность развивающихся при этом нарушений функционального состояния почек.

Следует отметить, что введение предуктала одновременно с сулемой оказывает защитное действие, которое можно рассматривать как профилактическое по отношению к нефротоксическим эффектам сулемы. Причем, обращает на себя внимание уменьшение степени нарушений как клубочковой фильтрации, так и расстройств канальцевого транспорта, особенно натриевого.

Между тем, нефротоксические эффекты сулемы предотвратить полностью не удается, судя по остающейся умеренно сниженной клубочковой фильтрации, протеинурии, нарушениям ионорегулирующей функции почек.

Двукратное введение предуктала через 12 и 24 ч после введения сулемы, которое может рассматриваться как метод экспериментальной терапии возникшей ОПН, также обладает нефропротективным свойством. Следует отметить, что особо благоприятным следствием является полная нормализация клубочковой фильтрации у этой группы животных.

Снижение клубочковой фильтрации при сулемовой нефропатии может рассматриваться как результат уменьшения почечного кровотока, которое возникает вторично по механизму тубулогломерулярной обратной связи вследствие повреждения канальцев и снижения реабсорбции натрия с последующим увеличением его доставки к macula densa. Исходя из этого, можно предположить, что предуктал обладает модулирующим влиянием на механизм тубулогломерулярной обратной связи, что проявляется в уменьшении степени сосудистого спазма и увеличении клубочковой фильтрации [4]. В какой-то степени это предположение подтверждается нашими данными о благоприятном влиянии предуктала на ионорегулирующую функцию почек. Однако двукратное введение не дает большего эффекта на реабсорбцию натрия, чем однократное, а это указывает на то, что при этом не происходит более значительной нормализации канальцевых процессов, причем ренальные потери натрия даже возрастают. Однако мы не рассматриваем это как указание на дополнительное нарушение реабсорбции. Необходимо обратить внимание на то, что общий объем реабсорбируемого натрия значительно возрастает. Повышенная загрузка нефронов ультрафильтратом превышает функциональные возможности поврежденного сулемой эпителия почечных канальцев, что и обуславливает ренальные потери натрия.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Введение сулемы 5 мг/кг через 24 ч приводит к развитию олигурической стадии острой почечной недостаточности с выраженным снижением скорости клубочковой фильтрации, интенсивности канальцевой реабсорбции воды и натрия, активацией ацидо- и аммониогенеза. Профилактическое введение предуктала при экспериментальной сулемовой ОПН уменьшает степень нарушений клубочковых и канальцевых процессов. Терапевтический эффект двукратного введения предуктала характеризуется практически полной нормализацией клубочковой фильтрации и благоприятным эффектом на состояние канальцевого транспорта. Предуктал является перспективным препаратом для использования при лечении токсических нефропатий и синдрома ОПН.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Асоян Г.А., Коган Э.М., Кочергин И.Г. Фармакологическая защита почек от ишемического повреждения // Вестн. АМН СССР. —1979. —№ 9. —С. 27—31.

2. Биленко М.В. Биологические аспекты аллотрансплантации почек. — М.: Медицина, 1978. —383 с.

3. Воробьева Н.Д., Аникин П.Д. Особенности реоксигинационных повреждений ишемизированной почки на фоне введения гепарина // Пат. физиол. —1994. —№ 3. —С. 40—42.

4. Гоженко А.И. Энергетическое обеспечение основных почечных функций и процессов в норме и при повреждении почек: Автореф. дис. ... докт. мед. наук.— Киев, 1987. —35 с.

5. Гоженко А.И. Нефротоксическое действие сулемы на крыс в зависимости от потребления натрия // Физиология и патология сердечно-сосудистой системы и почек. — Чебоксары, 1982. —С. 126—129.

6. Пархоменко А.Е., Брыль Ж.В., Иркин О.И. и др. Применение антиоксиданта триметазидина (предуктала) в комплексной терапии острого инфаркта миокарда // Тер. арх. —1996. № 9. —С. 47—52.

7. Beaumont J.E., Kotchen T.A., Galla J.H., Luke R.G. Failure of loading with sodium bicarbonate to protest against acute renal failure by mercuric chloride in the rat // Clin. Sci. Mol. Med. —1977. —Vol. 53. № 2. —P. 149—154.

8. Preston R.A., Epstein M. Ischemic renal disease: an emerging cause of chronic renal failure and end-stage renal disease // J. Hypertens. —1997. —№ 15 (Pt 1). —P. 1365—1377.

Поступила в редакцию 12.11.99 г.