

© А.И.Гоженко, С.И.Доломатов, А.К.Лобанов, А.Н.Пономаренко, Б.А.Насибуллин, 2005
УДК 611.61:615.779.9.001.5

*А.И. Гоженко, С.И. Доломатов, А.К. Лобанов, А.Н. Пономаренко,
Б.А. Насибуллин*

ВЛИЯНИЕ РИФАМПИЦИНА НА ФУНКЦИОНАЛЬНОЕ СОСТОЯНИЕ ПОЧЕК БЕЛЫХ КРЫС

A.I.Gozhenko, S.I.Dolomatov, A.K.Lobanov, A.N.Ponomarenko, B.A.Nasibullin

THE INFLUENCE OF RIFAMPICIN ON THE FUNCTIONAL STATE OF THE WHITE RAT KIDNEYS

Научно-исследовательский институт медицины транспорта, кафедра общей и клинической патофизиологии Одесского государственного медицинского университета, Одесса, Украина

РЕФЕРАТ

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ. Изучение влияния рифампицина на функциональное состояние почек белых крыс в условиях однократного и продолжительного введения препарата. **МАТЕРИАЛИ МЕТОДЫ.** Работа проведена на половозрелых крысах-самцах. Водный раствор рифампицина вводили внутривенно в количестве 75 мг на 1 кг м.т. (однократно) и 30 мг на 1 кг м.т. (в течение 7 суток). Функцию почек определяли в условиях 5% водной нагрузки через 24 часа после прекращения введения препарата. **РЕЗУЛЬТАТЫ.** Установлено, что, независимо от способа введения, рифампицин вызывает умеренное снижение скорости клубочковой фильтрации и повышение экскреции эндогенных нитратов и нитритов. Вместе с тем, достоверное увеличение темпов выделения почками белка отмечено только в группе крыс, получавших препарат в дозе 75 мг/кг м.т. **ЗАКЛЮЧЕНИЕ.** Показано, что однократное и продолжительное введение рифампицина приводит к достоверным изменениям функционального состояния почек – снижению скорости клубочковой фильтрации и увеличению почечной экскреции эндогенных нитратов и нитритов. Установлена зависимость реакции почек на количество введения препарата, что, возможно, обусловлено мощностью механизмов биотрансформации рифампицина в организме и его почечного клиренса.

Ключевые слова: рифампицин, почки, токсическое действие.

ABSTRACT

THE AIM of the investigation was to study effects of rifampicin on the functional state of white rat kidneys under conditions of a single and continuous infusion of the drug. **MATERIAL AND METHODS.** Aqueous solution of rifampicin was administered into the stomach of mature male rats as a single dose (75 mg/kg of body mass) and during 7 days (30 mg/kg of body mass). The kidney function was determined under conditions of 5% water load in 24 hours after discontinuation of giving the drug. **RESULTS.** It was found that rifampicin caused a mildly reduced glomerular filtration rate and increased excretion of endogenous nitrates and nitrites independent of the method of introduction. At the same time, a reliably increased rate of excretion of protein by the kidneys was noted but in the group of rats given the drug in a dose 75 mg/kg of b.m. **CONCLUSION.** It was shown that a single or continuous doses of rifampicin resulted in reliably changed functional state of the kidneys - a decreased glomerular filtration rate and increased renal excretion of endogenous nitrates and nitrites. The kidneys were found to respond to the amount of the given drug that might be due to the power of the mechanisms of biotransformation of rifampicin in organism and its renal clearance.

Key words: rifampicin, kidneys, toxic effect.

ВВЕДЕНИЕ

В связи с увеличением заболеваемости туберкулезом вновь усилилось внимание к тем осложнениям, которые наблюдаются при химиотерапии этого заболевания. По данным литературы, рифампицин является одним из наиболее распространенных противотуберкулезных препаратов. Следует также отметить, что из числа антибактериальных препаратов рифампицин обладает наиболее высоким нефротоксическим эффектом [1,2]. Авторы отмечают, что наиболее вероятным патогенетическим механизмом такого эффекта является его

негативное влияние, как на кровеносные сосуды, так и на канальцевый эпителий нефрона. В свою очередь, отмечается, что длительный курс рифампицина может привести к возникновению острой почечной недостаточности, приводящей к перитонеальному диализу [3]. Авторы отмечают, что важным прогностическим критерием являются результаты клинических наблюдений пациентов в период олиго/анурической фазы острой почечной недостаточности (ОПН). Также констатируется, что в ходе длительного приема препарата механизмы иммунного поражения органа являются зна-

**Показатели функции почек крыс при однократном и продолжительном
внутрижелудочном введении водного раствора рифампицина, $\bar{X} \pm m$**

Исследуемые показатели	Контрольная группа (группа 1) n=15	Однократное введение рифампицина (группа 2) n=15	Продолжительное введение рифампицина (группа 3) n=15
Диурез, мл/ч/100 г м.т.	1,70±0,24	1,77±0,29	1,59±0,19
Концентрация креатинина мочи, мкмоль/л	1350±172	1280±193	1532±97
Экскреция креатинина, мкмоль/ч/100 г м.т.	2,3±0,3	2,2±0,5	2,5±0,2
Клиренс креатинина, мкл/мин	523±27	427±34 p<0,05	403±19 p<0,01
Экскреция белка, мг/ч/100 г м.т.	0,42±0,09	0,130±0,21 p<0,01	0,057±0,13
Осмоляльность мочи, мосмоль/кг H ₂ O	90±7	83±10	125±9 p<0,05
Экскреция осмотически активных веществ, мосмоль/ч/100 г м.т.	0,150±0,025	0,133±0,031	0,201±0,029
Экскреция фосфатов, мкмоль/ч/100 г м.т.	6,2±0,4	3,0±0,3 p<0,01	6,8±0,4
Экскреция нитратов и нитритов, мкмоль/ч/100 г м.т.	0,014±0,003	0,030±0,005 p<0,01	0,093±0,017 p<0,01

Примечание: p – показатель достоверности отличий в сравнении с интактными животными; n – число наблюдений.

чимой компонентой возникновения и хронизации почечной недостаточности [2]. Таким образом, нефротоксический эффект рифампицина является важной медицинской проблемой. Вместе с тем, патогенетические механизмы индуцированной рифампицином почечной недостаточности изучены не полностью. Целью работы было изучение деятельности почек крыс в условиях однократного введения рифампицина и подострой экспозиции.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

В эксперимент отбирали половозрелых крыс-самцов с массой тела 130-210 г. Затем животных случайным образом разделяли на 3 группы (по 15 особей в каждой). Крысам 2-й группы однократно вводили водный раствор рифампицина из расчета 75 мг на 1 кг м.т., 3-й группы – по 30 мг на 1 кг м.т. в течение 7 суток (объем вводимой жидкости – 0,2 мл на 100 г м.т.). Крысам 1-й группы (контроль) вводили воду, не содержащую препарата. Деятельность почек изучали в условиях водной нагрузки через 24 часа после введения рифампицина. С этой целью внутрижелудочно вводили отстоявшуюся водопроводную воду в объеме 5% от массы тела. Мочу собирали в течение 2 часов, затем проводили декапитацию животных под легкой эфирной анестезией, собранную кровь стабилизировали гепарином. В полученных образцах крови и мочи определяли: осмоляльность криоскопическим методом на осмометре модели 3D3 (США), концентрацию креатинина фотометрическим методом в реакции с пикриновой кислотой на спектрофотометре СФ-46 (Россия), концентрацию нитритов и нитратов в реакции с реактивом Грисса фотометрическим методом, концентрацию фосфатов в реакции с молибденовым реактивом фотометрическим методом, концентрацию белка в моче определяли фотометрическим методом в реакции с сульфосалициловой кислотой. Величины

почечной экскреции анализируемых веществ и результаты клиренс-методов исследований рассчитывали в соответствии с ранее предложенными формулами [4] и выражали в абсолютных величинах или на 100 г массы тела. Статистический анализ полученных результатов проводили общепринятым методом с использованием критерия Стьюдента.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Согласно полученным данным, однократное введение рифампицина в количестве 75 мг на 1 кг м.т. сопровождается умеренным нарушением функционального состояния почек: понижением клиренса креатинина (на 20%) и увеличением почечной экскреции белка (в 3 раза) и суммы эндогенных нитратов и нитритов (в 2 раза), а экскреция фосфатов снижалась в 2 раза (таблица). Отметим также, что показатели диуреза и экскреции осмотически активных веществ достоверно не отличались от контрольных показателей. Кроме того, установлено, что в условиях подострого введения препарата не происходит дальнейшего снижения клиренса креатинина. Также, в сравнении с интактными животными, не найдено существенных межгрупповых отличий по таким показателям, как диурез, почечная экскреция белка, фосфатов и осмотически активных веществ. Вместе с тем, необходимо отметить, что на фоне подострого введения препарата выделение почками эндогенных нитратов и нитритов возрастало более, чем в 6 раз.

ОБСУЖДЕНИЕ

Почки в значительной степени вовлечены в клиренс рифампицина, как за счет канальцевой секреции с участием транспортера органических катионов (OCT1-3) [5], так и за счет фильтрационного клиренса его метаболитов [6]. Полученные нами данные во многом подтверждают, что внут-

рижелудочное введение рифампицина вызывает умеренное снижение клиренса креатинина [7] и протеинурию [8]. Нами установлено, что, независимо от способа введения, данный препарат вызывает снижение скорости клубочковой фильтрации. Между тем, при однократном его введении в более высоких дозах наблюдается заметное увеличение протеинурии. С одной стороны, протеинурия является достаточно надежным клиническим показателем степени повреждения нефрона [9]. С другой стороны во второй группе животных повышение выделения белка почками сочетается с выраженным снижением почечной экскреции фосфатов и незначительными отличиями в экскреции осмотически активных веществ. Такая закономерность, по нашему мнению, может свидетельствовать о стимуляции канальцевого транспорта веществ на фоне протеинурии канальцевого генеза. Вместе с тем, отсутствие выраженного повышения экскреции белка при продолжительном введении рифампицина указывает на то, что при данном способе введения препарата изменения показателей деятельности почек носят более умеренный характер. Тем не менее считаем необходимым отметить, что в третьей группе крыс выявлено наиболее значимое усиление почечной экскреции химически стабильных метаболитов молекулы оксида азота – эндогенных нитратов и нитритов. По данным литературы, данные соединения являются физиологически важными молекулами [10], а их реабсорбция в проксимальном отделе нефрона является важнейшим физиологическим механизмом, обеспечивающим поддержание постоянного уровня нитритов и нитратов во внеклеточной жидкости организма [11]. Вместе с тем, вполне возможно, что вследствие активации ренин-ангиотензиновой системы (о чем может свидетельствовать снижение скорости клубочковой фильтрации) происходит усиление прооксидантного влияния ангиотензина-II и других физиологически активных веществ, что заметно усиливает клиренс оксида азота, образующегося в тканях почки, в виде химически стабильных окислов (нитратов и нитритов) [12], что,

по нашему мнению, является неблагоприятным прогностическим критерием.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Показано, что однократное и продолжительное введение рифампицина приводит к достоверным изменениям функционального состояния почек – снижению скорости клубочковой фильтрации и увеличению почечной экскреции эндогенных нитратов и нитритов. Установлена зависимость реакции почек на количество введения препарата, что, возможно, обусловлено мощностью механизмов биотрансформации рифампицина в организме и его почечного клиренса.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Schwarz A, Perez-Canto A. Nephrotoxicity of anti-infective drugs. *Int J Clin Pharmacol Ther* 1998; 36(3): 164-167
2. De Vriese AS, Robbrecht DL, Vanholder RC et al. Rifampicin-associated acute renal failure: pathophysiologic, immunologic, and clinical features. *Am J Kidney Dis* 1998; 31(1): 108-115
3. Covic A, Goldsmith DJ, Segall L et al. Rifampicin-induced acute renal failure: a series of 60 patients. *Nephrol Dial Transplant* 1998; 13(4): 924-929
4. Наточин ЮВ. Физиология почки. Формулы и расчёты. Наука, Л., 1974; 68
5. Shu Y, Bello CL, Mangravite LM et al. Functional characteristics and steroid hormone-mediated regulation of an organic cation transporter in Madin-Darby canine kidney cells. *J Pharmacol Exp Ther* 2001; 299(1): 392-398
6. Reith K, Keung A, Toren PC et al. Disposition and metabolism of 14C-rifampentine in healthy volunteers. *Drug Metab Dispos* 1998; 26(8): 732-738
7. Adebisi SA, Oluboyo PO, Okesina AB. Effect of drug-induced hyperuricaemia on renal function in Nigerians with pulmonary tuberculosis. *Afr J Med Med Sci* 2000; 29(3-4): 297-300
8. Covic A, Golea O, Segall L et al. A clinical description of rifampicin-induced acute renal failure in 170 consecutive cases. *J Indian Med Assoc* 2004; 102(1): 22-25
9. Ратнер МЯ, Серов ВВ, Томилина НА. Ренальные дисфункции. Медицина, М., 1977; 296
10. Реутов ВП, Сорокина ЕГ, Охотин ВЕ, Косицын НС. Циклические превращения оксида азота в организме млекопитающих. Наука, М., 1998; 156
11. Godfrey M, Majid DS. Renal handling of circulating nitrates in anesthetized dogs. *Am J Physiol Renal Physiol* 1998; 275(1): F68-F73
12. Возіанов ОФ, Гоженко АІ, Федорук ОС. Гостра ниркова недостатність. Одеський державний медичний університет, Одеса, 2003; 376

Поступила в редакцию 19.11.2004 г.