

УДК 616.61 - 092:612.014.463:615.254.03

© Н.Д. Філіпець, 2012.

ВПЛИВ АКТИВАТОРА АТФ-ЗАЛЕЖНИХ КАЛІЕВИХ КАНАЛІВ ФЛОКАЛІНУ НА КИСЛОТОРЕГУЛЮВАЛЬНУ ФУНКЦІЮ НИРОК ЗА УМОВ НАВАНТАЖЕННЯ 0,45% РОЗЧИНОМ ХЛОРИДУ НАТРІЮ

Н.Д. Філіпець*Буковинський державний медичний університет, кафедра фармакології (зав. – професор І.І. Заморський), м. Чернівці.*

THE EFFECT OF ATP-SENSITIVE POTASSIUM CHANNELS ACTIVATOR FLOCALIN ON ACID-REGULATORY FUNCTION OF KIDNEYS UNDER CONDITIONS OF LOAD WITH 0,45% SOLUTION OF SODIUM CHLORIDE N.D. Filipets

SUMMARY

It has been stated that a single administration to white rats of potassium channels activator Flocalin under conditions of load with 0,45% solution of sodium chloride is followed by dose-dependent elevation of urinary excretion of free hydrogen ions, and administration of a dose 10 mg/kg results in increase of excretion of hydrogen ions as a component of ammonium compounds. On the 7th day of drug administration we observed a decrease of excretion of hydrogen ions of ammonium compounds, dose-dependent decrease of excretion of titrated acids and active hydrogen ions, increase of urine pH.

ВЛИЯНИЕ АКТИВАТОРА АТФ-ЗАВИСИМЫХ КАЛИЕВЫХ КАНАЛОВ ФЛОКАЛИНА НА КИСЛОТНОРЕГУЛИРУЮЩУЮ ФУНКЦИЮ ПОЧЕК В УСЛОВИЯХ НАГРУЗКИ 0,45% РАСТВОРОМ ХЛОРИДА НАТРИЯ

Н.Д. Филипец

РЕЗЮМЕ

Установлено, что после разового введения белым крысам активатора калиевых каналов флокалина в условиях нагрузки 0,45% раствором натрия хлорида дозозависимо повышается экскреция с мочой свободных ионов водорода и при введении дозы 10 мг/кг увеличивается выделение ионов водорода в составе аммониевых соединений. На 7-й день применения препарата уменьшается выделение ионов водорода в составе аммониевых соединений, дозозависимо уменьшается экскреция титруемых кислот и активных ионов водорода, повышается pH мочи.

Ключові слова: активатор калієвих каналів, флокалін, кислоторегулювальна функція нирок.

У виникненні та прогресуванні патологічних процесів суттєву роль відіграють функціональні порушення іонних каналів клітинних мембран [2]. Це зумовлює актуальність пошуку нових фармакологічних сполук – модуляторів різноманітних іонних каналів та отримання нових відомостей про їх регуляторний вплив на метаболізм і фізіологічну активність клітин [8, 9]. Значним науковим внеском у розвиток напрямку цитофармакологічної регуляції є створення та доклінічне вивчення аналога пінацидилу фторвмісного активатора калієвих каналів флокаліну [4]. Встановлено, що відкриття АТФ-залежних калієвих (K_{ATP}) каналів є значною складовою кардіопротекторного впливу флокаліну [1], обумовлює його дозозалежні вазодилататорні [7] та спазмолітичні [3] ефекти. Зміни трансмембранного калієвого току відображаються на ренальній гемодинаміці та функціях нирок [10]. Показано, що флокалін при гіпергідратації посилює сечовиділення, активує швидкість клубочкової фільтрації, пригнічує дистальну натрієву реабсорбцію [6]. Інтерес становить подальше вивчення впливу вітчизняного активатора K_{ATP} -каналів на стан гомеостатичних функцій нирок, а саме дослідження участі флокаліну

у ренальній регуляції кислотно-основного стану при функціональних навантаженнях.

Метою роботи було вивчення змін кислоторегулювальної функції нирок після разового та тривалого введення фторвмісного активатора K_{ATP} -каналів флокаліну у дозах 5 мг/кг, 10 мг/кг на тлі навантаження організму щурів 0,45% розчином хлориду натрію.

МАТЕРІАЛ І МЕТОДИ

Експерименти проводили на лабораторних білих щурах масою 0,16-0,18 кг, які були на гіпонатрієвому харчуванні з доступом до відстоюваної водогінної води. Флокалін вводили зондром внутрішньошлунково одноразово та впродовж 7 днів (по 18 щурів) у дозах 5 мг/кг (І група), 10 мг/кг (ІІ група) на 1% слизу крохмалю в об'ємі 5 мл/кг маси тіла. Контрольні щури отримували аналогічну кількість розчинника. Через 30 хв після останнього введення флокаліну всім щурам здійснювали сольове навантаження 0,45% розчином хлориду натрію у кількості 3% від маси тіла внутрішньошлунково. Діурез реєстрували через 2 год. Евтаназію тварин проводили під нембуталовим наркозом (1% розчин етаміналу натрію, 20 мг/кг),

дотримуючись положення “Європейської конвенції по захисту хребетних тварин, яких використовують в експериментальних та інших наукових цілях” (Страсбург, 1986). Вимір рН сечі здійснювали за допомогою мікробіоаналізатора “Redelkys” (Угорщина), вміст титрованих кислот і амонійних солей за методом титрування [5]. У сечі та плазмі крові визначали концентрацію ендogenous креатиніну за методом колориметрії, іонів натрію – за методом полум’яної фотометрії. Показники визначали за формулами [5]. Статистичну обробку проводили за допомогою комп’ютерної програми “Statgrafics”. Достовірність показників визначали за t-критерієм Стьюдента.

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Проведені дослідження показали, що активація K_{ATF} -каналів за умов навантаження 0,45% розчином хлориду натрію призводить до змін кислотовидільної функції нирок залежно від тривалості введення та дозування флокаліну. Після разового введення препарату значення рН сечі в обох досліджуваних

групах вірогідно не відрізнялось від контролю, хоча відмічалась тенденція до зростання показника. При введенні дози 10 мг/кг на 60,4% підвищувалось виділення із сечею амонійних сполук. Так, екскреція аміаку у мкмоль/100мкл клубочкового фільтрату збільшувалась у II групі до $20,37 \pm 1,771$ проти $12,70 \pm 2,138$ у контролі ($p < 0,05$) та проти $10,78 \pm 1,570$ у I групі ($p < 0,01$). Підвищувалась екскреція активних іонів водню на 38,2% та 82,3% відповідно у I та II групи щурів. У перерахунку на 100 мкл клубочкового фільтрату цей показник порівняно з контролем зростав з $0,34 \pm 0,017$ до $0,47 \pm 0,045$ ($p < 0,05$) та до $0,62 \pm 0,072$ ($p < 0,01$) при збільшенні дози препарату. При цьому дозозалежна активація виділення іонів водню у складі амонійних солей та у вільному стані стримує відповідне зростання рН сечі на тлі разового введення флокаліну.

На 7-й день уведення флокаліну після сольового навантаження показник рН сечі дозозалежно збільшувався на 10,1% та 14,2% (табл. 1).

Таблиця 1

Зміни кислотовидільної функції нирок після багаторазового введення флокаліну в дозах 5 мг/кг, 10 мг/кг на тлі навантаження 0,45% розчином хлориду натрію, $\bar{x} \pm Sx$

Показники	Контроль (n=6)	Флокалін, 5 мг/кг, I група (n=6)	Флокалін, 10 мг/кг, II група (n=6)
рН сечі	$6,36 \pm 0,106$	$7,00 \pm 0,141^*$	$7,26 \pm 0,129^*$
Екскреція титрованих кислот, мкмоль/2год	$26,95 \pm 3,670$	$15,15 \pm 2,915^*$	$7,16 \pm 0,983^{**}$
Екскреція титрованих кислот, мкмоль/100 мкл КФ	$8,86 \pm 1,054$	$4,48 \pm 0,333^*$	$2,97 \pm 0,493^{**}$
Екскреція амонійних солей, мкмоль/2год	$40,03 \pm 5,591$	$15,15 \pm 2,915^*$	$20,66 \pm 2,450^*$
Екскреція амонійних солей, мкмоль/100 мкл КФ	$12,99 \pm 1,371$	$4,48 \pm 0,333^*$	$8,57 \pm 1,422^{**}$
Амонійний коефіцієнт, Од	$1,52 \pm 0,110$	$1,00 \pm 0,001^*$	$2,93 \pm 0,102^{**}$
Концентрація H^+ , мкмоль/л	$0,80 \pm 0,007$	$0,84 \pm 0,008^*$	$0,86 \pm 0,001^*$
Екскреція H^+ /100 мкл КФ	$1,38 \pm 0,022$	$0,57 \pm 0,056^*$	$0,55 \pm 0,017^*$

Примітки: * - вірогідність значень порівняно з контролем; ** - вірогідність між показниками після введення доз флокаліну 10 мг/кг, 5 мг/кг. КФ - клубочковий фільтрат.

Екскреція титрованих кислот знижувалась на 43,8% в I групі та на 73,3% в II групі. Стандартизований за швидкістю клубочкової фільтрації показник ацидогенезу зменшувався у II групі на 66,5% відносно контролю та на 33,7% порівняно з I групою щурів. Екскреція аміаку особливо знижувалась після введення дози 5 мг/кг. Порівняно з вихідним рівнем, виділення амонійних солей у щурів I групи зменшувалось на 63,5%, у II групи – на 34,0%. Аналогічним чином змінювався амонійний коефіцієнт. Концентрація активних іонів водню в обох групах перевищувала контрольне значення на 5,0% і 7,5%, їх виділення з сечею знижувалось на 59% і 60%.

Зростання показника рН сечі після багаторазового застосування флокаліну пов’язано зі зменшенням вмісту іонів водню, який входить до складу титрованих кислот та амонійних солей. Динаміка зменшення екскреції амонійних солей відображається на значенні амонієвого коефіцієнту та свідчить про меншу активність амоніогенезу при введенні дози 5 мг/кг. Зниження виділення амонійних солей може бути наслідком зменшення утворення аміаку в епітелії ниркових каналців, його дифузії та зв’язування з іонами водню в каналцевій сечі. Попередні результати свідчать, що при введенні аналогічних доз флокаліну натрійурез у мкмоль/100 мкл клубочкового фільтрату зростає з $0,20 \pm 0,02$ до

0,34±0,014 (p<0,001) та до 0,36±0,01 (p<0,001). Збільшення виділення іонів натрію, як і зниження утворення аміаку, відображається на секреції іонів водню в обмін на іони натрію та зменшує стандартизований показник екскреції активних іонів водню на 58,7% у I групи та на 60,2% в II групі щурів.

ВИСНОВКИ

Після разового введення активатора K_{ATP} -каналів флокаліну в дозах 5 мг/кг, 10 мг/кг на тлі збільшення об'єму позаклітинної рідини 0,45% розчином натрію хлориду активуються ниркові процеси виділення кислот за рахунок дозозалежного підвищення екскреції з сечею вільних іонів водню та збільшення виділення іонів водню у складі амонійних сполук при введенні дози 10/мг/кг. Після 7-денного введення флокаліну знижується виділення іонів водню у складі амонійних сполук, дозозалежним чином зменшується екскреція титрованих кислот та активних іонів водню, що спричинює підвищення значення рН сечі. Вказані зміни зумовлюють перспективність вивчення ренального впливу флокаліну при патологічних процесах у нирках, які проявляються порушенням кислотно-основного стану.

ЛІТЕРАТУРА

1. Войтичук О.І. Модуляція збудливості кардіоміоцитів активатором аденозинтрифосфатзалежних калієвих каналів флокаліном / О.І. Войтичук, О.О. Мойбенко, Я.М. Шуба // Фізіол. журн. – 2010. – Т. 56, № 1. – С. 41-53.

2. Костюк Е.П. Роль измененный трансмембранных ионных токов при патологических состояниях организма / Е.П. Костюк, П.Г. Костюк // Успехи физиол. наук. – 2003. – Т. 34, № 1. – С. 3-13.

3. Мохорт М.А. Порівняльна спазмолітична активність дротаверину, пінациділу та його аналога флокаліну / М.А. Мохорт, О.В. Пупищева // Досягнення біології та медицини. – 2011. – № 1. – С. 4-6.

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. Рябов С.И. Функциональная нефрология / С.М. Рябов, Ю.В. Наточин. – Спб.: Лань, 1997. – 304 с.

6. Філіпець Н.Д. Вплив різних доз активатора калієвих каналів флокаліну на функціональний стан нирок за умов збільшення об'єму позаклітинної рідини / Н.Д. Філіпець // Клін. та експерим. патол. – 2012. – Т. XI, № 1. – С. 154-157.

7. Флокалін-новий вітчизняний кардіопротектор / [Р.Б. Струтинський, М.А. Мохорт, Л.М. Ягупольський, О.О. Мойбенко] // Вісн. фармакол. та фармації. – 2010. – № 3. – С. 44-56.

8. Hou S. Modulation of BKCa Channel Gating by Endogenous Signaling Molecules / S. Hou, S.H. Heinemann, T. Hoshi // Physiology. – 2009. – № 24. – P. 26-35.

9. K(v)7 channels: function, pharmacology and channel modulators / W. Dalby-Brown, H.H. Hansen, M.P. Korsgaard [et al.] // Curr Top Med Chem. – 2006. – № 6. – P. 999-1023.

10. Role of vascular potassium channels in the regulation of renal hemodynamics / [C.M. Sorensen, T.H. Braunstein, N.-H. Holstein-Rathlou, M. Salomonsson] // Am J Physiol Renal Physiol. – 2012. – № 302 (5). – P. 505-518.