

УДК 615.214.3:612.462]:612.556
DOI: 10.24061/1727-0847.16.1.2017.13

Т.Г. Копчук, С.П. Мельничук

*Кафедра фармакології (зав. – проф. І.І. Заморський) ВДНЗ України
“Буковинський державний медичний університет”, м. Чернівці.*

ВПЛИВ МЕКСИДОЛУ НА МОРФОФУНКЦІОНАЛЬНИЙ СТАН НИРОК ЗА УМОВ РОЗВИТКУ ПЕРШОЇ СТАДІЇ ГАРЯЧКИ

Резюме. У дослідах на 36 білих нелінійних щурах-самцях масою 0,16-0,20 кг при гіпонатрієвому режимі харчування в умовах моделювання асептичної гарячки вивчено патогенез структурно-функціонального стану нирок в динаміці розвитку гарячки на тлі введення пірогеналу в дозі 25 мкг/кг. Виявлено зниження клубочкової фільтрації, проксимальної реабсорбції іонів натрію, зростання екскреції білка, вакуольну дистрофію епітелія проксимальних канальців та дрібно-вогнищевий характер змін властивостей білків зі зміщенням забарвлення до червоного кольору в першу стадію гарячки, що відображує напругу компенсаційних реакцій організму, спрямованих на забезпечення підйому температури в першу стадію гарячки за рахунок збільшення процесів теплопродукції і обмеження тепловіддачі. Показаний суттєвий захисний вплив мексидолу в першу стадію гарячки на структурно-функціональний стан нирок.

Ключові слова: асептична гарячка, функція нирок, гістологічні дослідження, мексидол.

Відповідно до сучасних уявлень, гарячка має в собі елементи захисту і пошкодження. Причини її виникнення різноманітні: вплив на організм первинного пірогенного агента інфекційного або неінфекційного генезу, коливання температури тіла, вплив регуляторних систем організму, залучення органів в реалізацію різноманітних терморегуляторних реакцій [1-3]. Тобто те чи інше відхилення функцій органів при гарячці є їх інтегративною реакцією на зазначені вище фактори, що сприяє забезпеченню оптимальної життєдіяльності організму у відповідних умовах.

В одному із сучасних трактувань гарячка визначається як типовий патологічний процес, що характеризується зміщенням “установочної точки” терморегуляції на вищий рівень регулювання температури тіла під впливом пірогенних речовин і завжди перебігає в три стадії [4-6]: на першій стадії температура тіла підвищується, на другій – вона деякий час тримається на підвищеному рівні, а на третій – знижується до вихідного рівня, що може призвести до розладу функціонально-біохімічного стану нирок, особливо в стадію підйому температури, з порушенням головного енергозалежного процесу – реабсорбції іонів натрію, білка в проксимальному відділі нефрона [7, 8]. Як один із засобів патогенетичної корекції цих порушень доцільно застосувати мексидол. Цей засіб виявляє мембраноста-

білізуючі та антиоксидантні властивості і саме тому має широкий спектр фармакологічних ефектів та здійснює вплив на основні ланки патогенезу великої кількості захворювань [9].

Мета дослідження: з’ясувати структурно-функціональні порушення нирок у патогенезі розвитку гарячки у статевозрілих щурів із патогенетичним обґрунтуванням нових шляхів терапії, зменшення ступеня ушкодження нирок у першу стадію гарячки із застосуванням мексидолу.

Матеріал і методи. Досліди проведено на 36 білих статевозрілих нелінійних щурах-самцях масою 0,16-0,20 кг, в яких досліджували асептичну гарячку. Тварин утримували в стандартних умовах: при температурі 20-22 °С, природному світловому режимі “день-ніч”, у пластикових клітках, на збалансованому харчовому раціоні з вільним доступом до води. Усі дослідження виконані з дотриманням Конвенції Ради Європи про охорону хребетних тварин, що використовують в експериментах та інших наукових цілях (від 18.03.1986 р.), Директиви ЄС № 609 (від 24.11.1986 р.), наказів МОЗ України № 960 від 23.09.2009 р. та № 944 від 14.12.2009 р [10].

Досліди проводились на тваринах, яких розподілили на 3 групи: 1 – контрольна група тварин; 2 – тварини, яким вводили пірогенал з дослідженням I стадії гарячки; 3 – тварини, яким вводили

© Копчук Т.Г., Мельничук С.П., 2017

пірогенал з дослідженням I стадії гарячки на тлі мексидолу.

Гарячку моделювали шляхом одноразового внутрішньоочередового введення пірогеналу в дозі 25 мкг/кг [8]. Упродовж розвитку гарячки вимірювали ректальну температуру кожні 30 хв.

Функціональний стан нирок в усіх серіях експериментів досліджували за умов водного навантаження. Щурам внутрішньошлунково за допомогою металевого зонда вводили водопровідну воду, підігріту до температури 37 °С в об'ємі 5% від маси тіла, після чого збір сечі здійснювали впродовж 2 годин.

Забій тварин здійснювали шляхом декапітації під легким ефірним наркозом. Екскреторну функцію нирок оцінювали за величинами абсолютного та відносного діурезу, швидкості клубочкової фільтрації (C_{cr}), концентрації креатиніну в плазмі крові та сечі, відносної реабсорбції води, концентрації білка в сечі та його екскреції.

Швидкість клубочкової фільтрації визначали за кліренсом ендogenous креатиніну, яку розраховують за формулою:

$$C_{cr} = U_{cr} \times V / P_{cr}$$

де U_{cr} і P_{cr} – концентрації креатиніну у сечі і плазмі крові відповідно.

Фільтраційні фракції іонів натрію ($FFNa+$) оцінювали за формулою:

$$FFNa+ = C_{cr} \times PNa+$$

де $PNa+$ – концентрація іонів натрію в плазмі крові.

Відносну реабсорбцію води (RH_2O %) розраховували за формулою:

$$RH_2O \% = \frac{C_{cr} - V}{C_{cr}} \times 100 \%$$

Екскреторні фракції іонів натрію ($EFNa+$), калію ($EFK+$) оцінювали за формулами:

$$EFNa+ = V \times UNa+$$

$$EFK+ = V \times UK+$$

де $UNa+$, $UK+$, - концентрації іонів натрію, калію у сечі.

Абсолютну реабсорбцію іонів натрію ($RFNa+$) розраховували за формулою:

$$RFNa+ = C_{cr} \times PNa+ - V \times UNa+$$

Відносну реабсорбцію іонів натрію ($RFNa+$ %) розраховували за формулою:

$$RFNa+ \% = (1 - V \times UNa+ / C_{cr} \times PNa+) \times 100\%$$

Досліджували проксимальну та дистальну реабсорбцію іонів натрію ($TrNa+$, $TdNa+$). Розрахунки проводили за формулами:

$$TrNa+ = (C_{cr} - V) \times PNa+ \text{ (ммоль/2 год 100 г)}$$

$$TdNa+ = (PNa+ - UNa+) \times V \text{ (ммоль/2 год 100 г)}$$

Розраховували кліренси іонів натрію ($CNa+$)

та безнатрієвої ($CNa+H_2O$) води за формулами:

$$CNa+ = UNa+ / PNa+ \times V \text{ (мл/2 год 100 г)}$$

$$CNa+H_2O = (UNa+ - PNa+) \times V / PNa+ \text{ (мл/2 год)}$$

Кислоторегулювальну функцію нирок оцінювали за визначенням концентрацій іонів водню, кислот, що титруються, іонів амонію, рН сечі з розрахунками їх екскреції [11-13].

Проводили гістологічні дослідження із забарвленням депарафінованих зрізів гематоксилін-еозином та за Слінченко [14].

Мексидол виробництва ООО "Фармасофт:" (Росія) вводили в дозі 100 мг/кг внутрішньоочередово однократьно [15, 16].

Статистичний аналіз отриманих результатів проводили методами параметричної статистики, включаючи кореляційний, багатofакторний регресійний та форе́ст графіки метааналізу за допомогою програм "Statgrafics" та "Excel 7.0".

Результати дослідження та їх обговорення.

Проведені експериментальні дослідження, результати яких наведені в таблицях, показали вплив мексидолу на показники функції нирок за I-ї стадії гарячки (підйому температури), які характеризується зростанням величин сечовиділення, відносного діурезу, швидкості клубочкової фільтрації (1,7 раза порівняно з тваринами за першої стадії гарячки), відсутністю змін з боку концентрацій та екскреції іонів калію та креатиніну сечі, концентрації креатиніну в плазмі крові, концентраційного індексу ендogenous креатиніну (табл. 1). Застосування мексидолу за першої стадії гарячки сприяло зниженню концентрації білка у сечі (в 10 разів) та його екскреції (в 6 разів), у тому числі стандартизованої за швидкістю клубочкової фільтрації порівняно з тваринами за першої стадії гарячки без корекції мексидолом [7, 8].

Вплив мексидолу на показники транспорту іонів натрію за I-ї стадії гарячки показав (табл. 2) відсутність змін щодо концентрації іонів натрію в плазмі крові.

Поряд з цим використання мексидолу за першої стадії гарячки супроводжувалось зростанням концентрації іонів натрію у сечі (в 4,7 рази), його екскреція (в 5 разів), концентраційний індекс (в 4,3 рази), його кліренс (в 1,7 раза), дистальна (в 1,7 раза) і проксимальна (в 1,5 раза) реабсорбція зростали. Відносна реабсорбція іонів натрію зазнавала гальмування при застосуванні мексидолу. При розрахунках дистальної і проксимальної реабсорбції іонів натрію на 100 мкл клубочкового фільтрату не виявлено змін досліджуваних параметрів на тлі застосування мексидолу.

Таблиця 1

Вплив мексидолу на показники функції нирок в I стадії гарячки (підйому температури) (M±m)

Показники	1 стадія гарячки (n=11)	1 стадія гарячки + мексидол (n=7)
Діурез, мл/2 год 100 г	2,10±0,247	3,65±0,449 p<0,01
Відносний діурез, %	42,12±4,941	73,04±8,987 p<0,01
Концентрація іонів калію у сечі, ммоль/л	21,13±3,209	16,28±2,865
Екскреція іонів калію, мкмоль/2 год 100 г	40,61±4,762	55,96±10,581
Концентрація креатиніну у сечі, ммоль/л	1,49±0,211	1,28±0,164
Екскреція креатиніну, мкмоль/2 год 100 г	2,78±0,203	4,30±0,292
Концентрація креатиніну в плазмі крові, ммоль/л	33,81±3,299	30,85±1,033
Концентраційний індекс ендogenous креатиніну, од.	52,27±10,691	41,15±4,159
Клубочкова фільтрація, мкл/хв 100 г	775,06±108,87	1170,2±79,81 p<0,02
Концентрація білка у сечі, г/л	0,222±0,0631	0,021±0,0052 p<0,05
Екскреція білка, мг/2 год 100 г	0,382±0,0950	0,063±0,0121 p<0,02
Екскреція білка, мг/100 мкл C _{cr}	0,050±0,0116	0,006±0,0012 p<0,01

Примітка: p – вірогідність різниць порівняно з першою стадією гарячки; n – кількість спостережень

Таблиця 2

Вплив мексидолу на показники транспорту іонів натрію в I стадії гарячки (підйому температури) (M±m)

Показники	1 стадія гарячки (n=11)	1 стадія гарячки + мексидол (n=7)
Концентрація іонів натрію у сечі, ммоль/л	0,418±0,1131	1,971±0,5092 p<0,01
Концентрація іонів натрію в плазмі крові, ммоль/л	146,36±3,509	151,42±4,185
Фільтраційна фракція іонів натрію, мкмоль/хв 100 г	113,14±16,313	175,58±9,601 p<0,02
Екскреція іонів натрію, мкмоль/2 год · 100 г	0,724±0,1241	7,21±1,911 p<0,001
Екскреція іонів натрію, мкмоль/100 мкл C _{cr}	0,115±0,0249	0,593±0,1504 p<0,01
Абсолютна реабсорбція іонів натрію, мкмоль/хв 100 г	113,14±16,313	175,52±9,601 p<0,02
Відносна реабсорбція іонів натрію, %	99,993±0,0063	99,967±0,0034 p<0,01
Концентраційний індекс іонів натрію, ум. од.	0,003±0,0007	0,013±0,0036 p<0,01
Кліренс іонів натрію, мл/2 год 100 г	0,005±0,0008	0,049±0,0136 p<0,001
Кліренс вільної від іонів натрію води, мл/2 год 100 г	2,10±0,247	3,60±0,445 p<0,01
Дистальна реабсорбція іонів натрію, мкмоль/2 год 100 г	307,08±36,597	539,95±65,418 p<0,01
Проксимальна реабсорбція іонів натрію, ммоль/2 год 100 г	13,27±1,970	20,52±1,113 p<0,02
Дистальна реабсорбція іонів натрію, мкмоль/100 мкл C _{cr}	0,407±0,0707	0,383±0,0364
Проксимальна реабсорбція іонів натрію, ммоль/100 мкл C _{cr}	14,22±0,3393	14,75±0,419

Примітка: p – вірогідність різниць порівняно з першою стадією гарячки; n – кількість спостережень

Вплив мексидолу на показники кислоторегулювальної функції нирок за I стадії гарячки показано на табл. 3. Екскреція кислот, що титруються: аміаку, амонійний коефіцієнт, зростали на тлі застосування мексидолу щодо 1-ї стадії гарячки. Концентрація іонів водню у сечі, їх екскреція, стандартизовані екскреції іонів водню та аміаку за швидкістю клубочкової фільтрації зростали за 1-ї стадії гарячки на тлі застосування мексидолу.

Структурні зміни нирок у першій стадії гаря-

чки проявлялися вакуольною дистрофією епітелію проксимальних канальців та дрібно-вогнищевим характером змін білків зі зміщенням забарвлення до червоного кольору (рис. 1-4).

Застосування мексидолу призводило до поліпшення структурно-функціонального стану нирок в першій стадії гарячки, на що вказувало зменшення ступеня протеїнурії, зростання швидкості клубочкової фільтрації, проксимальної і дистальної реабсорбції іонів натрію та зменшення дистрофічних змін епітелію проксимальних канальців.

Таблиця 3

Вплив мексидолу на показники кислоторегулювальної функції нирок в I стадію гарячки (підйому температури) ($M \pm m$)

Показники	I стадія гарячки (n=11)	I стадія гарячки + мексидол (n=7)
Екскреція кислот, що титруються мкмоль/2 год · 100 г	20,80±5,791	42,88±4,686 p<0,02
Екскреція аміаку, мкмоль/2 год · 100 г	10,88±1,397	186,75±18,447 p<0,001
Амонійний коефіцієнт, од.	0,675±0,0902	4,39±0,173 p<0,001
Концентрація іонів водню у сечі, мкмоль/л	0,154±0,0397	1,126±0,2178 p<0,001
Екскреція іонів водню, нмоль/2 год 100 г	0,269±0,0670	3,786±0,6698 p<0,001
Екскреція іонів водню, нмоль/100 мкл C_{cr}	0,040±0,0116	0,333±0,0590 p<0,001
Екскреція кислот, що титруються, нмоль/100 мкл C_{cr}	3,01±0,811	3,666±0,2957
Екскреція аміаку, нмоль/100 мкл C_{cr}	1,580±0,2223	15,90±1,029 p<0,001

Примітка: p – вірогідність різниць порівняно з першою стадією гарячки; n – кількість спостережень

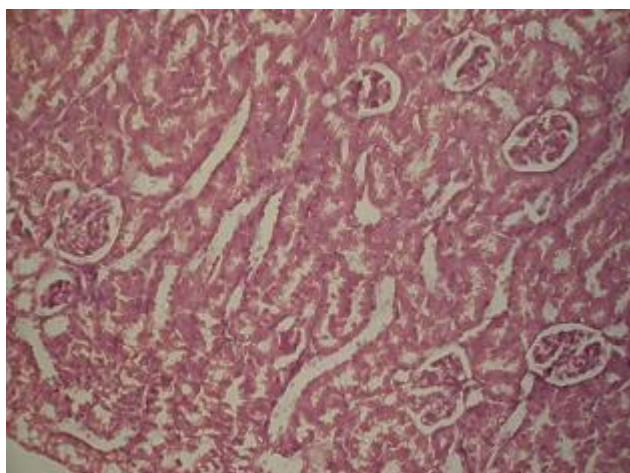


Рис. 1. Кіркова ділянка нирок. I стадія гарячки (підйому температури). Вакуольна дистрофія епітелію проксимальних канальців. Забарвлення гематоксилін-еозином. Зб.: x140

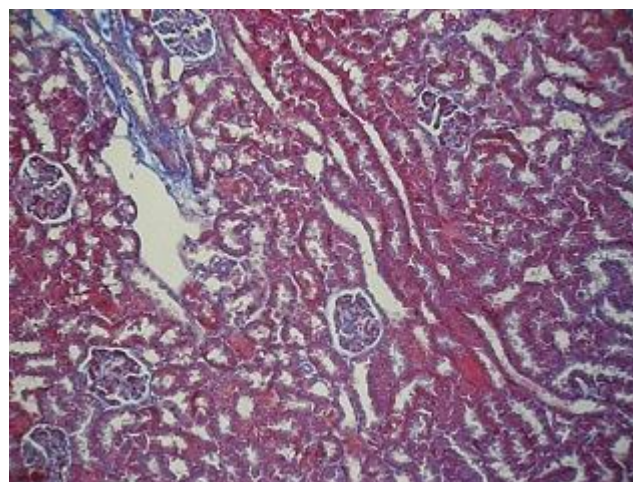


Рис. 2. Кіркова ділянка нирок. I стадія гарячки (підйому температури). Дрібно-вогнищевий характер змін білків зі зміщенням забарвлення до червоного кольору. Забарвлення за Слінченко. Зб.: x140

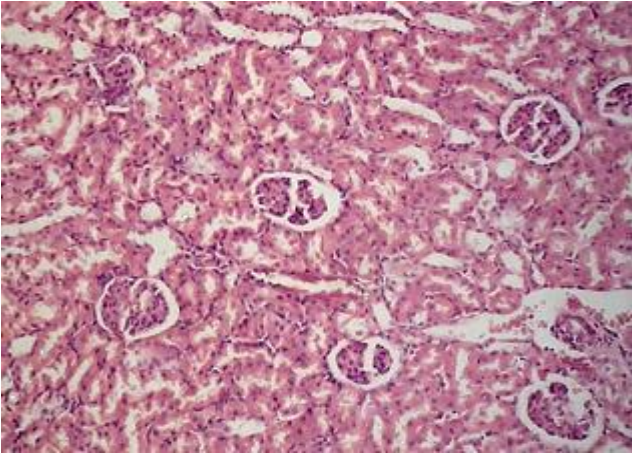


Рис. 3. Кіркова ділянка нирок. I стадія гарячки + мексидол. Помірне розширення просвіту капсули Шумлянського-Боумена та несуттєві дистрофічні зміни епітелія проксимальних канальців. Забарвлення гематоксилін-еозином. Зб.: x140

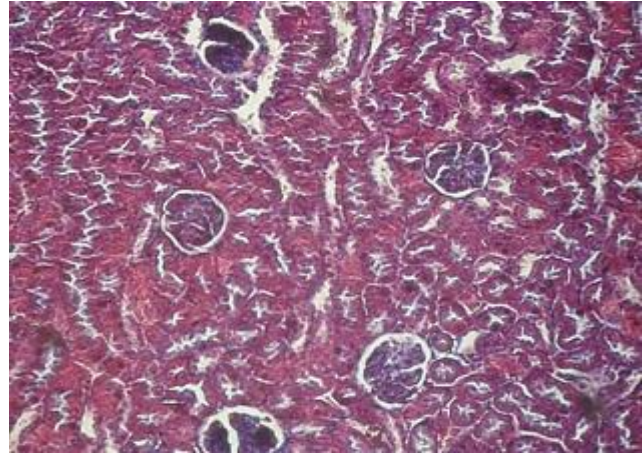


Рис. 4. Кіркова ділянка нирок. I стадія гарячки + мексидол. Помірне розширення просвіту капсули Шумлянського-Боумена. Забарвлення за Слінченко. Зб.: x140

Висновок. Отже, мексидол, за рахунок антиоксидантних, мембранопротекторних та нефропротекторних властивостей, проявив захисний вплив на структурно-функціональний стан нирок в першу стадію гарячки, не впливаючи при цьому на температуру тіла.

Перспектива подальших досліджень. Обґрунтованою є перспектива подальших досліджень щодо з'ясування нових механізмів ушкодження нефроцитів кіркової та мозкової речовини і сосочка нирок в динаміці розвитку гарячки.

Список використаної літератури

1. Копчук Т.Г. Патофізіологічна роль гарячки / Т.Г. Копчук, Ю.С. Роговий // Світ мед. та біолог. – 2012. – № 3. – С. 134-139.
2. Коровина Н.А. Лихорадка. Многообразие причин и сложность решения / Н.А. Коровина, И.Н. Захарова, Е.М. Овсянникова // Мед. совет. – 2013. – № 2-3. – С. 82-90.
3. Bartfai T. Fever / T. Bartfai, B. Conti // Scientific World Journal. – 2010. – Vol. 10. – P. 490-503.
4. Blatteis C.M. Age-dependent changes in temperature regulation – a mini review / C.M. Blatteis // Gerontology. – 2012. – Vol. 58, № 4. – P. 289-295.
5. Cavaillon J.-M. Good and bad fever / J.-M. Cavaillon // Crit. Care. – 2012. – Vol. 16, № 2. – P. 119.
6. Tupone D. Autonomic regulation of brown adipose tissue thermogenesis in health and disease: potential clinical applications for altering BAT thermogenesis / D. Tupone, C.J. Madden, S.F. Morrison // Front Neurosci. – 2014. – Vol. 8, № 14. – P. 1-14.
7. Патогенез нарушенний функціонально-біохімічного состояния почек при развитии асептической лихорадки / Ю.Е. Роговий, Т.Г. Копчук, Л.О. Филипова [и др.] // Современный проблемы науки и образования. – 2014. – № 2; URL: www.science-education.ru/116-12915.
8. Патофізіологічний аналіз змін функції нирок за розвитку першої стадії гарячки / Т.Г. Копчук, Ю.С. Роговий, М.В. Дікал [та ін.] // Вісн. морської мед. – 2013. – № 3 (60). – С. 41-46.
9. Товчиґа О.В. Препарати з нефропротекторною дією: огляд фармацевтичного ринку України / О.В. Товчиґа, С.М. Ролік, С.Ю. Штриґоль // Укр. біофармацевт. ж. – 2011. – № 2. – С. 29-36.
10. Резніков О.Г. Загальні етичні принципи експериментів на тваринах / О.Г. Резніков // Ендокринолог. – 2003. – Т. 8, № 1. – С. 142-145.
11. Вепрюк Ю.М. Фізіологічні особливості функції нирок при поєднанні дії солой алюмінію і свинцю / Ю.М. Вепрюк, Ю.С. Роговий // Клін. та експеримент. патолог. – 2013. – Т. 12, № 2(44). – С. 46-51.
12. Михеева А.И. К методике определения общего белка в моче на ФЭК-Н-56 / А.И. Михеева, И.А. Богодарова // Лабораторное дело. – 1969. – № 7. – С. 441-442.
13. Сучасні методики експериментальних та клінічних досліджень центральної науково-дослідної лабораторії Буковинської державної медичної академії / [В.М. Маґаляс, А.О. Михеев, Ю.С. Роговий та ін.]. – Чернівці: Буковинська державна медична академія, 2001. – 42 с.
14. Гістоензимохімічні та гістологічні особливості печінки та нирок при введенні 2,4-динітрофенолу / Ю.С. Роговий, М.В. Дікал, В.В. Белявський, Л.О. Філіпова // Клін. анатом. та оператив. хірург. – 2012. – Т. 11, № 3. – С. 32-35.
15. Воронина Т.А. Мексидол: спектр фармакологических эффектов / Т.А. Воронина // Ж. невролог. и психиатр. им. С.С. Корсакова. – 2013. – Т. 112, № 12. – С. 86-90.
16. Пасевич С.П. Антиоксидантна та антигіпоксична ефективність мексидолу при експериментальній гострій нирковій недостатності у щурів за умов хронічної гіпобаричної гіпоксії / С.П. Пасевич, І.І. Заморський // Клін. та експеримент. патолог. – 2010. – Т. 8, № 2. – С. 51-53.

**ВЛИЯНИЕ МЕКСИДОЛА НА МОРФО-
ФУНКЦИОНАЛЬНОЕ СОСТОЯНИЕ ПОЧЕК
В УСЛОВИЯХ РАЗВИТИЯ ПЕРВОЙ СТА-
ДИИ ЛИХОРАДКИ**

Резюме. В опытах на 36 белых нелинейных крысах-самцах массой 0,16-0,20 кг при гипонатриевом режиме питания в условиях моделирования асептической лихорадки изучен патогенез структурно-функционального состояния почек в динамике развития лихорадки на фоне введения пирогенала в дозе 25 мкг/кг. Выявлено снижение клубочковой фильтрации, проксимальной реабсорбции ионов натрия, рост экскреции белка, вакуольная дистрофия эпителия проксимальных канальцев и мелко-очаговый характер изменений свойств белков со смещением окраски к красному цвету в первую стадию лихорадки, что отражает напряжение компенсаторных реакций организма, направленных на обеспечение подъема температуры в первую стадию лихорадки за счет увеличения процессов теплопродукции и ограничения теплоотдачи. Показано существенное защитное влияние мексидола в первую стадию лихорадки на структурно-функциональное состояние почек.
Ключевые слова: асептическая лихорадка, функция почек, гистологические исследования, мексидол.

**MEXIDOL EFFECT ON THE MORPHO-FUNC-
TIONAL STATE OF KIDNEYS DURING PRO-
GRESSION OF FIRST FEVER STAGE**

Abstract. Structural-functional state of kidneys under conditions of aseptic fever development, induced by pyrogenal (25 mg/kg) injection, was studied in the experiment on 36 white non-linear male rats weighting 0.16-0.2 kg, maintained on hypo-sodium diet. The identified changes included reduction of glomerular filtration rate and proximal sodium reabsorption, increase of protein excretion, vacuolar epithelial dystrophy of the proximal tubules, and focal character of changes in protein properties with the shift of colouring to red colour during the first fever stage. Determined modifications reflect the intensification of the compensatory reactions, directed on the providing of body temperature rise during the first fever stage through increasing of heat production and limitation of heat loss. A significant protective effect of mexidol on the structural-functional state of kidneys during the progression of first fever stage is demonstrated.

Key words: aseptic fever, kidney function, histological study, mexidol.

State Higher Educational Establishment of Ukraine
“Bukovinian State Medical University” (Chernivtsi)

Надійшла 14.12.2016 р.
Рецензент – проф. Заморський І.І. (Чернівці)