

А.І. Гоженко, М.В.Трусова

Вплив цитостатика іфосфаміду на функціональний стан нирок білих щурів

Изучали влияние одноразового введения крысам ифосфамида на показатели функционального состояния почек через 24 ч после его введения в условиях функциональных нагрузок (водной и солевой). Установлено, что одноразовое введение белым крысам цитостатика вызывает изменение ряда показателей функционального состояния почек, что проявляется в снижении клиренса креатинина и канальцевого транспорта веществ. Показано, что нагрузка соевым раствором сопровождается ослаблением почечного функционального резерва, выраженной протеинурией, глюкозурией, нарушением осморегулирующей функции почек.

ВСТУП

За даними літератури одним із небезпечних побічних ефектів застосування іфосфаміду при хіміотерапії онкологічних захворювань є ниркова недостатність [13]. Встановлено, що ренальний кліренс іфосфаміду є основним шляхом видалення цитостатика з організму людини і тварин [11]. Зокрема, вивчення фармакокінетики похідних іфосфаміду у щурів показало, що нирки забезпечують виведення із організму більше ніж 60 % препарату [14]. Проте метаболізм іфосфаміду в органах і тканинах досить складний і виведенню препарату з сечею передують його біотрансформація специфічними ферментними комплексами [16]. Можливо, стан системних механізмів біотрансформації цитостатика певною мірою зумовлює його нефротоксичну дію [9]. Такі спостереження дають авторам підставу стверджувати, що існує більш висока ренотропна дія метаболітів іфосфаміду, які акумулюються в організмі при тривалому курсі хіміотерапії. Однак результати експериментальних досліджень демонструють, що одноразове введення щурам препарату не призводить до сутте-

вих зрушень обмінних процесів у паренхімі нирок і печінки [14]. Отже, патофізіологічні механізми нефротоксичної дії іфосфаміду в підгострий період його введення потребують більш глибокого вивчення. Ймовірно, що деякі протиріччя спричинені тим, що при вивченні впливу іфосфаміду не враховується стан ниркового функціонального резерву (НФР). Зазначимо, що визначення НФР є відомим методом в експериментальних дослідженнях [5] і клінічній практиці [6], який дозволяє більш точно оцінити функціональний стан діючої паренхіми органа.

Метою нашої роботи було дослідження деяких показників функціонального стану нирок білих щурів через 24 год після одноразового введення їм іфосфаміду.

МЕТОДИКА

Дослідження проведено на білих безродних щурах-самцях масою 100–135 г. Водний розчин іфосфаміду вводили внутрішньоочеревинно в дозі 5 мг на 100 г маси тіла. Через 24 год після введення препарату досліджували функціональний стан нирок відповідно до описаної методики [1, 8]. Для цього тварин довільно розподіляли на дві

групи по 10 тварин у кожній. Щурам I групи вводили внутрішньошлунково воду в об'ємі 5 % від маси тіла, а щурам II групи – 3%-й розчин хлориду натрію в цьому ж об'ємі. Одночасно досліджували діяльність нирок у інтактних щурів за умов водного навантаження (III група, n=10) і навантаження сольовим розчином (IV група, n=10). Сечу збирали протягом 2 год. Із експерименту тварин виводили за допомогою декапітації під легкою ефірною анестезією. Зібрану кров стабілізували гепарином і після центрифугування (15 хв при 3000 хв⁻¹) відбирали зразки плазми для подальшого біохімічного аналізу. В зразках сечі та плазми крові вивчали такі показники: концентрацію креатиніну, яку визначали в реакції з пікриною кислотою спектрофотометричним методом на спектрофотометрі СФ-46 (Росія), концентрацію глюкози – за допомогою глюкооксидазного методу з використанням стандартних діагностичних наборів фірми „Реагент”. Величину осмоляльності сечі та плазми крові досліджували кріоскопічним методом за допомогою осмометра 3D3 (США), концентрацію білка в сечі – фотометричним методом у реакції з сульфосаліциловою кислотою [7]. Розрахунки показників діяльності нирок проводили відповідно до загальноновизнаних методик [1, 8]. Статистичний аналіз здійснювали з використанням критерію t Стьюдента.

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Результати проведених досліджень представлено в таблиці. Встановлено, що через 24 год після введення щурам іфосфаміду спостерігається суттєве зменшення показників діурезу, незалежно від виду навантаження. Також слід відмітити зменшення екскреції креатиніну у тварин I та II груп. Водночас вміст білка в сечі, а також темпи його видалення нирками за умов водного навантаження в I групі щурів істотно не

відрізнявся від контрольних значень (III група). Також не виявлено статистично значимих відмінностей осмоляльності сечі в усіх дослідних тварин. Проте екскреція осмотично активних речовин (ОАР) помірно знижувалася при введенні цитостатика. Слід зазначити, що в I групі щурів вміст креатиніну дещо збільшується на фоні більш низького кліренсу креатиніну в III групі. Водночас значення осмоляльності плазми крові тварин III групи перевищували такі в I групі. На нашу думку, особливо важливо відзначити, що в разі використання сольового розчину спостерігається відсутність приросту кліренсу креатиніну у тварин II групи у порівнянні з результатами, які отримано у разі водного навантаження. Введення інтактним щурам 3%-го розчину хлориду натрію призводить до дворазового збільшення кліренсу креатиніну. Спостерігається також підвищення концентрації білка в сечі тварин II групи, посилення видалення нирками білка та наявність в сечі глюкози. Крім того, за умов навантаження щурів сольовим розчином швидкість виведення нирками ОАР у тварин, яким призначали іфосфамід, на 30 % менша, ніж у контролі.

Таким чином, результати проведеного дослідження свідчать, що вже одноразове введення щурам іфосфаміду за умов водного навантаження спричиняє помірні зміни показників функціонального стану нирок, які проявляються в зниженні об'єму діурезу та кліренсу креатиніну при відсутності явних ознак протеїнурії та глюкозурії. Разом із тим в умовах навантаження щурів сольовим розчином знаходимо високий рівень протеїнурії та глюкозурії в групі тварин, які отримували іфосфамід. Також відмічено послаблення потужності ренальних механізмів виведення надлишкової кількості ОАР і рідини. З іншого боку, вивчення динаміки кліренсу креатиніну у тварин, що зазнали впливу іфосфаміду, не виявляє підвищення цього показника при

сольовому навантаженні у порівнянні з водним навантаженням. Зазначимо, що явище збільшення швидкості клубочкової фільтрації отримало назву НФР [10]. У свою чергу, відсутність НФР в умовах експериментальної патології нирок є об'єктивним індикатором зменшення маси діючої паренхіми органа та прихованої ренальної

недостатності [4]. У літературі є повідомлення, що реалізація НФР значною мірою залежить від механізмів регуляції ниркового кровотоку, а ступінь патологічних змін канальцевого відділу нефрону є важливим фактором, який пригнічує швидкість клубочкової фільтрації [6, 10]. Висловлюється думка про те, що резервні можливості

**Вплив однократного введення іфосфаміду на функціональний стан нирок щурів
($M \pm m$; $n = 10$)**

Показник	Дослід		Контроль	
	Вода	Сольовий розчин	Вода	Сольовий розчин
	I група	II група	III група	IV група
Діурез, мл · год ⁻¹ · 100 г ⁻¹	1,1±0,1 P ₁ <0,05	1,5±0,2 P ₂ <0,01	1,6±0,1	2,4±0,2
Вміст креатиніну сечі, мкмоль/л	1172±51 P ₁ <0,01	1598±87 P ₂ <0,01	1487±75	1291±64
Екскреція креатиніну, мкмоль/год	1,29±0,09 P ₁ <0,01	2,35±0,13 P ₂ <0,01	2,85±0,11	4,52±0,07
Вміст білка сечі, мг/л	38±3	165±14 P ₂ <0,01	30±2	33±4
Екскреція білка, мг/год	0,042±0,007	0,243±0,027 P ₂ <0,01	0,049±0,006	0,081±0,011
Осмоляльність сечі, мосмоль/кг H ₂ O	121±9	748±29	105±6	693±18
Екскреція осмотично активних речовин, мосмоль/год	0,133±0,009 P ₁ <0,05	1,099±0,011 P ₂ <0,01	0,168±0,010	1,642±0,013
Вміст глюкози сечі, мкмоль/л	–	110±7	–	–
Екскреція глюкози, ммоль/год	–	0,16±0,02	–	–
Вміст креатиніну плазми крові, мкмоль/л	85±3	137±11 P ₂ <0,01	68±4	50±2
Осмоляльність плазми крові, мосмоль/кг H ₂ O	291±2 P ₁ <0,05	330±5	298±2	321±3
Кліренс креатиніну, мкл/хв	282±19 P ₁ <0,01	285±23 P ₂ <0,01	558±14	986±27

P₁ – показник вірогідності відмінностей у порівнянні зі значеннями у III групі; P₂ – у IV групі.

нирки, як на судинно-клубочковому, так і на канальцевому рівнях, дозволяють цьому органу компенсувати скорочення популяції діючих нефронів на певному етапі патогенезу ниркової недостатності [2]. Тому виявлення компенсованих ушкоджень нирок потребує застосування спеціальних методів функціональної діагностики органа [4, 5]. Аналізуючи результати власних досліджень на підставі викладених положень можна дійти висновку, що помірні зміни показників діяльності нирок в умовах водного навантаження, з нашої точки зору, свідчать про те, що зниження швидкості клубочкової фільтрації зменшує рівень навантажень на канальцевий відділ нефрону, котрий за таких умов, незважаючи на ушкодження, здатний регулювати водно-сольовий гомеостаз. Проте навантаження шурів розчином хлориду натрію викриває суттєві патологічні зміни нефрону на судинно-клубочковому та канальцевому рівнях. Таке твердження ґрунтується на тому, що рівень фільтрації змінюється несуттєво на відміну від контрольних тварин, що свідчить про зменшення НФР, поряд із ознаками глюкозурії та п'ятикратному збільшенні протеїнурії. Отже, можна погодитися з думкою, що при оцінці ураження нирок ксенобіотиками різної хімічної природи необхідно спиратися на більш інтегральні критерії функціонального стану органа [12, 15]. Дійсно, проведені дослідження доводять, що загально визнане уявлення про НФР, як здатність нирки збільшувати швидкість клубочкової фільтрації, не є достатнім для оцінки ступеня її пошкодження. Оскільки нирки є основним еферентним органом регуляції водно-сольового балансу, тому спроможність підтримувати сталість показників позаклітинної рідини організму та запобігання ниркових втрат біологічно цінних молекул є основними критеріями ефективності їх діяльності. Відсутність протеїнурії, глюкозурії та збільшення абсолютних значень екскреції ОАР в

умовах водного навантаження в групі тварин, яким вводили іфосфамід, вказує на те, що діюча паренхіма нирок все ж забезпечує необхідний рівень реабсорбції органічних і мінеральних складових фільтрату. В такому разі цілком логічно припустити, що стійке зниження кліренсу креатиніну слід розглядати як адаптивну реакцію нирок, яка спрямована на послаблення функціонального навантаження на епітелій канальцевого відділу нефрону [3].

ВИСНОВКИ

1. Одноразове введення іфосфаміду білим щурам викликає зміни показників функціонального стану нирок, які проявляються в зниженні кліренсу креатиніну та канальцевого транспорту речовин.

2. Навантаження тварин, що отримували іфосфамід, сольовим розчином не призводить до суттєвої зміни кліренсу креатиніну, проте супроводжується зростанням протеїнурії, наявністю глюкозурії та порушенням осморегулювальної функції нирок.

A.I. Gozhenko, M.V. Trusova

INFLUENCE OF CITOSTATIC IPHOSPHOMID ON THE FUNCTION OF THE WHITE RAT KIDNEYS

Influence of the single injection of iphosphomid on kidney function during 24 hours after injection under functional loading (water and saline) was investigated. It was established that the single injection of iphosphomid to white rats led to changes of renal function manifested by decrease of creatinine clearance as well as tubular transport. It was shown that saline loading resulted in weakening of renal functional reserve accompanied by significant proteinuria, glucoseuria and disturbances of osmoregulation.

Odessa State Medical University, Ministry of Health of Ukraine

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Берхин Е.Б., Иванов Ю.И. Методы экспериментального исследования почек и водно-солевого обмена. – Барнаул.: Алтай. кн. изд-во, 1972. – 199 с.
2. Возіанов О.Ф., Гоженко А.І., Федорук О.С. Гостра

- ниркова недостатність. – Одеса: Одес. мед. ун-т, 2003. – 375 с.
3. Гоженко А.И. Энергетическое обеспечение основных почечных функций и процессов в норме и при повреждении почек: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. – Черновцы, 1987. – 36 с.
 4. Гоженко А.І., Роговий Ю.Є., Федорук О.С. та ін. „Приховане” ушкодження проксимального відділу нефрону // Одес. мед. журн. – 2001. – №5. – С.16–19.
 5. Гоженко А.І. Роль оксиду азоту в молекулярно-клітинних механізмах функції нирок // Укр. біохім. журн. – 2002. – 74, № 4а. – С. 96.
 6. Кучер А.Г., Каюков И.Г., Есаян А.М., Ермаков Ю.А. Влияние количества и качества белка в рационе на деятельность почек//Нефрология. – 2004. – 8, №2. – С.14–34.
 7. Михеева А.И., Богодарова И.А. К методике определения общего белка в моче на ФЭК-Н-56 // Лаб. дело. – 1969. – №7. – С.441–442.
 8. Пахмурный Б.А. О механизме действия сердечных гликозидов на функцию почек и водно-солевой обмен: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. – Новосибирск, 1969. – 39 с.
 9. Boddy A.V., English M., Pearson A.D. et al. Ifosfamide nephrotoxicity: limited influence of metabolism and mode of administration during repeated therapy in paediatrics//Eur. J. Cancer. – 1996. – 32A, №7. – P.1179–1184.
 10. Earle K. A., Mehrotra S., Dalton R. N. et al. Defective nitric oxide production and functional renal reserve in patients with type 2 diabetes who have microalbuminuria of african and asian compared with white Origin//J. Amer. Soc. Nephrol. – 2001. – №12. – P.2125–2130.
 11. Foxall P.J., Lenz E.M., Lindon J.C. et al. Nuclear magnetic resonance and high-performance liquid chromatography-nuclear magnetic resonance studies on the toxicity and metabolism of ifosfamide // Ther. Drug. Monit. – 1996. – 18, №4. – P.498–505.
 12. Roels H.A., Hoet P., Lison D. Usefulness of biomarkers of exposure to inorganic mercury, lead, or cadmium in controlling occupational and environmental risks of nephrotoxicity // Ren. Fail. – 1999. – 21, №3–4. – P.251–262.
 13. Rossi R., Godde A., Kleinebrand A. et al. Concentrating capacity in ifosfamide-induced severe renal dysfunction // Ibid. – 1995. – 17, №5. – P.551–557.
 14. Stuben J., Port R., Bertram B. et al. Pharmacokinetics and whole-body distribution of the new chemotherapeutic agent beta-D-glucosylisophosphoramidate mustard and its effects on the incorporation of [methyl – 3H]-thymidine in various tissues of the rat // Cancer Chemother. Pharmacol. – 1996. – 38, №4. – P.355–365.
 15. Van Vleet T.R., Schnellmann R.G. Toxic nephropathy: environmental chemicals // Semin. Nephrol. – 2003. – 23, №5. – P.500–508.
 16. Wainer I.W., Ducharme J., Granvil C.P. The N-dechloroethylation of ifosfamide: using stereochemistry to obtain an accurate picture of a clinically relevant metabolic pathway // Cancer Chemother. Pharmacol. – 1996. – 37, №4. – P.332–336.

Одес. мед. ун-т МОЗ України

Матеріал надійшов до редакції 18.01.2006