



ДЕРЖАВНА СЛУЖБА  
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ  
ВЛАСНОСТІ  
УКРАЇНИ

УКРАЇНА

(19) **UA**

(11) **83666**

(13) **U**

(51) МПК

**G01N 33/50** (2006.01)

## (12) ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА КОРИСНУ МОДЕЛЬ

(21) Номер заявки: **u 2013 03108**

(22) Дата подання заявки: **14.03.2013**

(24) Дата, з якої є чинними  
права на корисну  
модель: **25.09.2013**

(46) Публікація відомостей  
про видачу патенту: **25.09.2013, Бюл.№ 18**

(72) Винахідник(и):

**Доцюк Лідія Георгіївна (UA),  
Бойчук Тарас Миколайович (UA),  
Кокощук Георгій Іллч (UA),  
Кушнір Ірина Георгіївна (UA)**

(73) Власник(и):

**ЧЕРНІВЕЦЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ  
УНІВЕРСИТЕТ ІМЕНІ ЮРІЯ ФЕДЬКОВИЧА,  
вул. Коцюбинського, 2, м. Чернівці, 58012  
(UA)**

## (54) СПОСІБ ДОСЛІДЖЕННЯ ФАРМАКОДИНАМІЧНОЇ ДІЇ НЕФРОТРОПНИХ ЛІКАРСЬКИХ ПРЕПАРАТІВ В ЕКСПЕРИМЕНТІ

(57) Реферат:

Спосіб дослідження фармакодинамічної дії нефротропних лікарських препаратів в експерименті, при якому у піддослідних тварин, після введення досліджуваного фармакологічного препарату, викликають форсований діурез, досліджують сечу і проводять розрахунки функціонального стану окремих сегментів нефрону в експериментах in vivo.

**UA 83666 U**



Корисна модель належить до медицини і може бути використана для оцінки механізму впливу фармакологічних препаратів на функцію окремих сегментів нефрону.

Відомо, що структурно-функціональною одиницею в нирках є нефрон, до складу якого відносяться: клубочковий апарат, який забезпечує ультрафільтрацію плазми крові і канальцевий апарат нефрону (проксимальний відділ, нисхідна і висхідна петля Генле, дистальний каналець і збираючі трубочки), де відбувається реабсорбція електролітів, органічних сполук, секреція іонів водню, амонію, ксенобіотиків [1]. Всі складові нефрону працюють як єдине ціле, завдяки наявності механізмів внутрішньониркової регуляції швидкості клубочкової фільтрації, гломеруло-тубулярного та тубуло-гломерулярного зворотного зв'язку у результаті взаємодії клітин щільної плями (macula densa) дистального каналця та юктагломерулярного апарату клубочка. Нефротропна дія фармакологічних препаратів оцінюється переважно в результаті дослідження швидкості клубочкової фільтрації та сумарної реабсорбції іонів натрію і води. Але при цьому залишається поза увагою характер змін функціонального стану окремих сегментів нефрону.

Дослідження функціонального стану нефрону впродовж останніх 50 років здійснюється шляхом мікропункції поверхневих нефронів нирки, введення в каналець барвника ліссаміновий зелений і спостереження за динамікою розщепленої краплі [1, 2, 3].

Однак така постановка дослідження супроводжується хірургічним втручанням на нирку, що вносить суттєві впливи на нефротропні ефекти досліджуваних препаратів. Запропонований нами спосіб ґрунтується на теоретичних розрахунках, розроблених ще в 1974-75 роках Ю.В. Наточним (1974); та О. Шюком (1975) [4, 5].

Запропонований спосіб дослідження дозволяє проводити вивчення впливу різних фармакологічних препаратів на не наркотизованих, не оперованих тваринах. Спосіб дозволяє окремо оцінити функціональний стан клубочкового та різних сегментів канальцевого апарату нефрону.

Спосіб дослідження фармакодинамічної дії нефротропних лікарських препаратів в експерименті, полягає в тому, що у піддослідних тварин, після введення досліджуваного фармакологічного препарату, викликають форсований діурез, досліджують сечу і проводять розрахунки функціонального стану окремих сегментів нефрону в експериментах *in vivo*, без мікропункції і хірургічного втручання.

Зокрема досліджується швидкість клубочкової фільтрації (КФ), фільтраційного завантаження нефрону натрієм ( $F Na^+$ ), показник абсолютного транспорту іонів натрію із сечі в кров ( $TrNa^+$ ) та відсоток іонів натрію, що реабсорбувались із профільтрованої кількості ( $RNa^+ \%$ ). Іони натрію, що не реабсорбувались в проксимальному каналці є величиною завантаження дистального каналця іонами натрію ( $LdNa^+$ ). В дистальному каналці йде реабсорбція іонів натрію, що визначається величиною абсолютного транспорту ( $TdNa^+$ ) та показником інтенсивності реабсорбції іонів натрію ( $RNa^+ \%$ ). Іони натрію, що не абсорбувались в дистальному каналці, створюють показник концентрації даного іону в області клітин щільної плями ( $CNa^+MD$ ).

Маючи показники функціонального стану окремих структурних складових нефрону можна оцінити не тільки сумарний нефротропний ефект того чи іншого препарату, але й оцінити його селективну дію на різні відділи нефрону.

Приклад конкретного виконання:

Піддослідних тварин (щури) масою 150-180 г 7 днів утримували на стабільному водно-сольовому режимі (зерно, 1 % NaCl на водопровідній воді при режимі освітлення 12С:12Т).

В день експерименту кожній тварині зондом в шлунок вводили 5 мл на 100 г маси тіла 1 % розчин етилового спирту на дистильованій воді. Цим досягалася блокада реабсорбції води в збираючих трубочках, що дозволяє розрахувати функцію окремих частин нефрону (Ю.В. Наточин, 1974; О. Шюк, 1975). Тварин поміщали в обмінні клітки для збору сечі за 2 години).

В плазмі крові і сечі тварин визначали концентрацію ендogenous креатиніну в реакції з пікриновою кислотою на фотоелектроколориметрі, концентрацію іонів натрію і калію методом полум'яної фотометрії.

Розрахунки:

$$1. \text{Діурез} = \frac{\text{об'єм сечі} \cdot \text{діурез}}{2 \text{ години}} = \text{мкл/хв};$$

$$2. \text{Екскреція креатиніну (ECr)} = \frac{\text{концентрація креатиніну в сечі} \cdot \text{діурез}}{2 \text{ години}} = \text{мекв/хв};$$

$$3. \text{Екскреція іонів натрію (ENa}^+) = \frac{\text{концентрація натрію в сечі} \cdot \text{діурез}}{2 \text{ години}} = \text{мекв/хв};$$

$$4. \text{Клубочкова фільтрація (FH}_2\text{O)} = \frac{\text{концентрація креатиніну в сечі} \cdot \text{діурез}}{\text{креатинін плазми}} = \text{мкл/хв};$$

$$5. \text{Фільтраційний заряд натрію (FNa}^+) = \text{натрій плазми} \cdot \text{клубочкова фільтрація} = \text{мекв/хв};$$

$$6. \text{Реабсорбція іонів натрію (RNa}^+) = \frac{\text{фільтраційний заряд Na}^+ - (\text{Na}^+ \text{ сечі} \cdot \text{діурез}) \cdot 100}{\text{фільтраційний заряд натрію}} = \%;$$

$$7. \text{Реабсорбція води в нефроні (RH}_2\text{O)} = \frac{(\text{клубочкова фільтрація} - \text{діурез}) \cdot 100}{\text{клубочкова фільтрація}} = \%;$$

$$8. \text{Проксимальний транспорт натрію (TrNa}^+) = \text{фільтраційний заряд Na}^+ - (\text{Na}^+ \text{ плазми} \cdot \text{діурез}) = \text{мекв/хв};$$

$$9. \text{Проксимальна реабсорбція натрію (RpNa}^+) = \frac{\text{фільтраційний заряд Na}^+ - \text{проксимальний транспорт Na}^+ \cdot 100}{\text{фільтраційний заряд Na}^+} = \%;$$

Завантаження дистального

$$10. \text{канальцю іонами натрію (LdNa}^+) = \text{фільтраційний заряд Na}^+ - \text{проксимальний транспорт Na}^+ = \text{мекв/хв};$$

$$11. \text{Дистальний транспорт натрію (TdNa}^+) = (\text{Na}^+ \text{ плазми} \cdot \text{діурез}) - (\text{Na}^+ \text{ сечі} \cdot \text{діурез}) = \text{мекв/хв};$$

$$12. \text{Реабсорбція натрію в дистальному каналці (RdNa}^+) = \frac{\text{завантаження натрієм дистального каналцю} - (\text{Na}^+ \text{ сечі} \cdot \text{діурез}) \cdot 100}{\text{завантаження натрієм дистального каналцю}} = \%;$$

$$13. \text{Концентрація іонів натрію в області macula densa (CNa}^+\text{MD)} = \frac{\text{завантаження натрієм дистальний транспорт Na}^+}{\text{діурез}} = \text{мекв/мк};$$

Як приклад в таблиці наведені дані дослідження нефротропної дії серотоніну (таблиця 1).

Таблиця 1

Вплив екзогенного серотоніну на показники гломеруло-тубулярного і тубуло-тубулярного балансу в нефроні щурів за умов 5 % водно-етанолового навантаження та звичайного освітлення ( $M \pm m$ )

Характер експерименту	Години дослідження 11 <sup>00</sup> -13 <sup>00</sup>	
	Контроль n=13	Введення серотоніну n=13
Досліджувані показники	I група	II група
FM <sub>2</sub> O (мкл/хв.)	518,31±8,87	341,32±29,7 $p_1 < 0,01$
FNa <sup>+</sup> (мкекв/хв.)	70,0±1,20	46,1±4,01 $p_1 < 0,01$
TrNa <sup>+</sup> (мкекв/хв.)	66,1±1,22	45,0±3,90 $p_1 < 0,01$
RpNa <sup>+</sup> %	94,46±0,13	97,81±0,13 $p_1 < 0,01$
LdNa <sup>+</sup> (мкекв/хв.)	3,85±0,03	1,05±0,112 $p_1 < 0,01$
TdNa <sup>+</sup> (мкекв/хв.)	2,68±0,04	0,77±0,09 $p_1 < 0,01$
RdNa <sup>+</sup> (%)	69,60±0,80	74,90±1,72 $p_1 < 0,05$
CMdNa <sup>+</sup> (мкекв/мкл)	0,041±0,001	0,035±0,005
RNa <sup>+</sup> (%)	98,30±0,03	99,42±0,08 $p_1 < 0,01$
RH <sub>2</sub> O (%)	94,45±0,13	97,80±0,13 $p_1 < 0,01$
D (мкл/хв.)	28,63±0,24	7,75±0,85 $p_1 < 0,01$
ENa <sup>+</sup> (мкекв/хв.)	1,18±0,03	0,27±0,04 $p_1 < 0,01$

Чітко видно, що серотонін не тільки викликає затримку виділення сечі і іонів натрію на тлі зменшення швидкості клубочкової фільтрації, а і зменшує фільтраційне завантаження іонами натрію. При цьому різко підвищується проксимальна реабсорбція натрію, хоча абсолютний даного іону транспорт падає. В 3 рази зменшується доставка іонів натрію в дистальний каналець, внаслідок чого зменшується дистальний транспорт натрію на тлі підвищення інтенсивності його реабсорбції. Синхронізована адаптивна взаємодія клубочкового і каналцевого апарату нефрону дозволяє зберегти без різних змін концентрацію іонів натрію в області клітин macula densa.

Джерела інформації:

1. Физиология почки. - Изд-во: Наука, Ленинградское отделение, 1972. - Л. 1.-398 с.
2. Hoster M, Valtin H. Postnatal development of renal function: micropuncture and clearance studies in the dog // J. Clin. Invest.-1971. - April, 50 (4). - P. 779-795.
3. Lorenz J.N. Micropuncture of Kidney: A primer on Techniques // Comprehensive Physiology/-2012. - V. 2. - Issue 1. - P. 621-637.
4. Наточин Ю.В. Физиология почки: формулы и расчеты. - Наука, 1974. -58 с.
5. Шюк О. Функциональное исследование почек. - Авиценум, мед. изд-во: Прага, 1975.-333с.

## ФОРМУЛА КОРИСНОЇ МОДЕЛІ

- 5 Спосіб дослідження фармакодинамічної дії нефротропних лікарських препаратів в експерименті, який **відрізняється** тим, що у піддослідних тварин, після введення досліджуваного фармакологічного препарату, викликають форсований діурез, досліджують сечу і проводять розрахунки функціонального стану окремих сегментів нефрону в експериментах *in vivo*.

---

Комп'ютерна верстка Л. Литвиненко

---

Державна служба інтелектуальної власності України, вул. Урицького, 45, м. Київ, МСП, 03680, Україна

---

ДП "Український інститут промислової власності", вул. Глазунова, 1, м. Київ – 42, 01601