

УДК 616.61-03-085.25

ПОЧЕЧНЫЕ ЭФФЕКТЫ АКТИВАТОРА АТФ-ЗАВИСИМЫХ КАЛИЕВЫХ КАНАЛОВ ФЛОКАЛИНА В ФИЗИОЛОГИЧЕСКИХ УСЛОВИЯХ И НА МОДЕЛЯХ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫХ НЕФРОПАТИЙ

Гоженко А. И.¹, Филипец Н. Д.²

¹ГП «Украинский НИИ медицины транспорта», Одесса;

²ВГУЗ Украины «Буковинский государственный медицинский университет», Черновцы; e-mail: filipец.natalja@bsmu.edu.ua

В экспериментах на лабораторных белых крысах показано, что почечные эффекты активатора АТФ-зависимых калиевых каналов флокалина в условиях водной и солевой нагрузок имели адаптивный характер и обеспечивали гомеостатическую деятельность нефрона для сохранения водно-осмотического равновесия. Общность эффектов флокалина на моделях острой сулемовой и гипоксической гистогемической нефропатий заключалась в понижении экскреции белка и ионов натрия. Учитывая ведущую роль повреждения канальцев почек в механизмах нефропатий, уменьшение протеинурии и потерь ионов натрия было следствием активации процессов реабсорбции под влиянием флокалина. Полученные результаты позволяют рассматривать флокалин как потенциальный нефропротектор при повреждении канальцевого отдела нефрона.

Ключевые слова: АТФ-зависимые калиевые каналы, флокалин, почки.

Актуальность

Почкам принадлежит ведущая роль в гомеостатической регуляции солей и воды. Интегративные механизмы обеспечения постоянства концентрации осмотически активных веществ и отдельных ионов, объема крови и внеклеточной жидкости, кислотно-основного равновесия взаимосвязаны с функциональным состоянием ионных K^+ -каналов, экспрессирующихся во всех клетках канальцевого отдела нефрона. От активности K^+ -каналов зависит не только калиевый баланс в организме. Калиевые каналы регулируют объем почечных эпителиальных клеток, являются неотъемлемой частью функционирования тубулоцитов вследствие ключевой роли в генерации электрического потенциала, влияющего на трансканальцевый транспорт растворенных веществ. Эти ионные каналы явля-

ются фармакологическими мишенями, среди которых особое внимание уделяется АТФ-зависимым калиевым (K_{ATP}) каналам как эффекторам адаптационных механизмов сохранения энергии при гипоксии и ишемии тканей [1]. Разнообразие локализации, структуры и функций каналов такого типа затрудняет селективное взаимодействие известных лекарственных средств активаторов K_{ATP} каналов с кардиопротекторным, антиангинальным, антигипертензивным действием. С другой стороны, уникальная чувствительность K_{ATP} каналов к изменениям энергетического метаболизма, их быстрая реакция (открытие) на снижение уровня АТФ служат основанием для создания и изучения потенциальных модуляторов их активности.

Экспериментальные исследования фармакодинамики активатора K_{ATP} кана-

лов флокалина убедительно демонстрируют протекторные свойства нового фторсодержащего соединения, аналога пинацидила при функционально-структурных и биохимических нарушениях в миокарде [2]. Принимая во внимание клинико-патогенетическую общность между изменениями сердца и почек — кардиоренальный континуум [3, 4], а также механизмы, с помощью которых K_{ATP} каналы участвуют в канальцевых и клубочковых процессах [5-7], представляют научно-практический интерес сведения про ренотропное действие флокалина. Проведенный нами анализ функций почек после однократного введения флокалина позволил предположить нефропротекторную активность нового активатора K_{ATP} каналов [8-11]. Необходимым условием фармакологической характеристики является изучение фармадинамики после курсового введения перспективных в клиническом отношении лекарственных средств.

Цель работы — исследование влияния флокалина на функциональное состояние почек в физиологических условиях и на моделях экспериментальных нефропатий с оценкой нефропротекторных возможностей отечественного активатора K_{ATP} каналов. Следует отметить, что мотивацией наших исследований является не только факт неизбежного сосуществования кардиоваскулярной и почечной патологий, взаимно отягощающих течение болезней и необходимость совершенствования патогенетической терапии. В равной степени, изучение действия на почки потенциальных сердечно-сосудистых препаратов диктует актуальность поиска эффективных кардио- и нефропротекторов, лишенных негативных органотропных влияний.

Материалы и методы

Эксперименты проведены на 78-ми лабораторных нелинейных белых крысах массой 0,15-0,17 кг, которых содержали в стандартных условиях вивария со свободным доступом к отстоянной водопроводной воде. Флокалин вводили внутри-

желудочно через зонд в виде 1 % крахмальной суспензии. На 7 день через 30 мин после введения флокалина проводили 5 % водную или 3 % солевую загрузку 0,45 % раствором NaCl и помещали крыс на 2 часа в обменные клетки для сбора мочи. Водный и солевой диурез индуцировали для оценки влияний на почки флокалина в дозах 5 и 10 мг/кг массы тела в физиологических условиях. В сериях с моделями патологии почек флокалин вводили в дозе 5 мг/кг. Сулемовую нефропатию моделировали подкожным введением 0,1 % раствора хлорида ртути (II) в дозе 1 мг/кг. Гипоксическую гистогемическую нефропатию (ГГН) моделировали предложенным и запатентованным нами способом, используя нитрит натрия и 2,4-динитрофенол [12]. Интактным и контрольным группам крыс (крысы с моделями нефропатии) внутрижелудочно вводили слизь крахмала. Эвтаназию проводили под нембуталовым наркозом (1 % раствор этаминала натрия, 20 мг/кг) в соответствии с положением Конвенции Совета Европы про охрану позвоночных животных, используемых в экспериментах и других научных целях (от 18.03.1986 г.). В моче и плазме крови определяли содержание ионов натрия и калия методом фотометрии пламени на ФПЛ-1. Скорость клубочковой фильтрации (СКФ) оценивали по клиренсу эндогенного креатинина. Концентрацию креатинина в моче — методом Фолина, в плазме крови — методом Попера в модификации Мерзона по реакции с пикриновой кислотой с последующей колориметрией на спектрофотометре СФ-46. Белок в моче определяли по реакции с сульфосалициловой кислотой. Стандартизированные по объему клубочкового фильтрата (КФ) и массе тела показатели рассчитывали по общепринятым формулам для оценки функций и процессов почек [13]. Статистический анализ межгрупповых отличий проводили при помощи компьютерной программы "Statgrafics" с использованием t-критерия Стьюдента.

Результаты и обсуждение

Индукцированный водно-солевыми нагрузками диурез отображает естественное поступление в организм осмотически активных ионов и воды, при этом срабатывают направленные на поддержку водно-солевого баланса нейрогуморальные общие и высокочувствительные почечные реакции, что позволяет быстро выявить нефротропную активность исследуемых соединений, предположить механизмы действия, оценить состояние адаптационных возможностей и функциональный резерв почек.

Полученные результаты показали, что после введения 7 дней флокалина в дозах 5 и 10 мг/кг в условиях водной нагрузки показатели функционального состояния почек крыс имели одинаковую тенденцию изменений, преимущественно без дозозависимых эффектов (табл. 1).

Под влиянием флокалина при водном индуцированном диурезе повышалась СКФ, увеличивалась экскреция креатинина. Повышенный аммониевый коэффициент свидетельствовал про преобладание аммиогенеза над ацидогенезом. Результатом сохранения клубочково-канальцевого баланса было уменьшение натрийуреза. Не нарушалось функциональное состояние проксимального отдела нефрона. Уменьшение дистального транспорта ионов натрия при

повышении его проксимальной реабсорбции подтверждало сбалансированную работу канальцевых процессов.

Диуретическая реакция после введения флокалина в дозе 5 мг/кг проявлялась при водной и солевой нагрузке. В условиях индуцированного солевого диуреза под влиянием меньшей дозы повышалась экскреция креатинина. За счет увеличения дистального транспорта ионов натрия поддерживался необходимый для реабсорбции воды градиент осмотического давления. Повышенный аммониевый коэффициент после введения дозы 10 мг/кг указывал на потенциальную эффективность флокалина при метаболическом ацидозе. Увеличение натрийуреза исключало чрезмерную активацию механизмов ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС).

Почечные эффекты флокалина в условиях функциональных водной и со-

Таблица 1

Функциональное состояние почек крыс после введения флокалина в условиях индуцированного водного и солевого диуреза ($\bar{x} \pm Sx$, $n = 7$)

Показатели	Интактные крысы	Флокалин	
		5 мг/кг	10 мг/кг
<i>Введение флокалина 7 дней, 5 % водная нагрузка</i>			
Диурез, мл/2 час	4,01 ± 0,156	4,46 ± 0,122*	3,98 ± 0,227
Клубочковая фильтрация, мкл/мин	349,8 ± 2,57	517,0 ± 52,12*	508,5 ± 38,96**
Экскреция креатинина, мкмоль/2 час	2,50 ± 0,093	3,31 ± 0,243**	3,55 ± 0,157**
Аммониевый коэффициент, ед	2,79 ± 0,071	3,44 ± 0,184**	3,15 ± 0,142*
Проксимальный транспорт Na ⁺ , ммоль/100 мкл КФ	10,9 ± 0,16	11,2 ± 0,12	11,5 ± 0,14*
Дистальный транспорт Na ⁺ , мкмоль/100 мкл КФ	1,21 ± 0,119	0,91 ± 0,068*	0,83 ± 0,086*
Экскреция Na ⁺ , мкмоль/100 мкл КФ	0,97 ± 0,224	0,28 ± 0,035*	0,30 ± 0,033*
<i>Введение флокалина 7 дней, 3 % солевая нагрузка 0,45 % NaCl</i>			
Диурез, мл/2 час	1,47 ± 0,138	2,11 ± 0,136**	1,59 ± 0,056###
Клубочковая фильтрация, мкл/мин	317,6 ± 40,22	327,7 ± 44,88	253,1 ± 17,27
Экскреция креатинина, мкмоль/2 час	1,54 ± 0,134	2,02 ± 0,137**	1,47 ± 0,061*
Аммониевый коэффициент, ед	1,52 ± 0,110	1,00 ± 0,001**	2,93 ± 0,102***##
Проксимальный транспорт Na ⁺ , ммоль/100 мкл КФ	11,9 ± 0,12	12,0 ± 0,16	12,0 ± 0,14
Дистальный транспорт Na ⁺ , мкмоль/100 мкл КФ	0,49 ± 0,024	0,72 ± 0,060**	0,66 ± 0,026**
Экскреция Na ⁺ , мкмоль/100 мкл КФ	0,20 ± 0,018	0,34 ± 0,013**	0,36 ± 0,027**

Примечание. Достоверность отличий тут и в табл. 2: * — в сравнении с интактными крысами (* — $p < 0,05$, ** — $p < 0,01$); # — между группами с флокалином (# — $p < 0,05$, ## — $p < 0,01$); КФ — клубочковый фильтрат.

левой нагрузок имели адаптивный характер и обеспечивали гомеостатическую деятельность нефрона для сохранения водно-осмотического равновесия, преимущественно после введения меньшей дозы, что обосновывало выбор дозы 5 мг/кг для дальнейших исследований.

Экспериментальные данные, полученные после введения флокалина крысам с токсическим поражением почек демонстрируют патогенетическое участие $K_{ATФ}$ каналов в формировании нефропатий.

Результаты проведенного на 18 крысах эксперимента показали, что на 7-й день развития острой сулемовой нефропатии выявлено снижение диуреза с $4,7 \pm 0,11$ до $2,9 \pm 0,25$ мл/2 час ($p < 0,01$), уменьшение экскреции аммиака с $97,2 \pm 3,21$ до $69,8 \pm 5,82$ мкмоль/2 год ($p < 0,01$), гиперкреатининемию до $128,0 \pm 13,66$ против $73,2 \pm 9,48$ мкмоль/л ($p < 0,01$), протеинурию до $0,41 \pm 0,093$ против $0,018 \pm 0,0022$ мг/100 мкл КФ ($p < 0,05$), гипокалиемию до $5,2 \pm 0,41$ против $6,3 \pm 0,23$ ммоль/л ($p < 0,05$). Под влиянием флокалина концентрация креатинина в плазме крови понижалась до $91,9 \pm 1,13$ мкмоль/л ($p < 0,05$), восстанавливался нормальный уровень калиемии, при этом калийурез уменьшался с $18,7 \pm 2,98$ до $12,3 \pm 1,03$ мкмоль/2 час ($p < 0,01$); экскреция аммиака увеличивалась до $181,2 \pm 29,87$ мкмоль/2 час ($p < 0,01$),

экскреция белка уменьшалась до $0,009 \pm 0,0012$ мг/100 мкл КФ ($p < 0,05$). Активация $K_{ATФ}$ каналов способствовала сохранению баланса ионов натрия в организме. Обязательным и ведущим механизмом нефротоксического действия тяжелых металлов и других экзотоксикантов является поражение проксимальных канальцев с угнетением реабсорбции неорганических, органических веществ и воды [14]. После введения флокалина уменьшался в два раза показатель экскреторной фракции ионов натрия (индикатор состояния канальцевого отдела нефрона) и натрийурез у крыс с сулемовой нефропатией соответствовал норме.

Дальнейшие исследования показали (табл. 2), что на 7-й день развития острой ГГН повышались показатели диуреза на 23,3 %, калийуреза — на 121,3 %, калиемии — на 59 %, натриемии — на 15,8 %, экскреции креатинина — на 61,9 %. Сохранялись компенсаторные возможности почек в условиях гипоксии, базирующиеся на включении

Таблица 2

Функциональное состояние почек крыс с острой ГГН после введения флокалина 7 дней в дозе 5 мг/кг ($\bar{x} \pm Sx, n = 6$)

Показатели	Интактные крысы	ГГН	ГГН + флокалин
Диурез, мл/2 час	$3,0 \pm 0,15$	$3,7 \pm 0,16^*$	$3,6 \pm 0,21$
Клубочковая фильтрация, мкл/мин	$422,2 \pm 10,06$	$457,9 \pm 12,15$	$377,9 \pm 39,31$
Концентрация креатинина в плазме крови, мкмоль/л	$75,8 \pm 3,66$	$85,7 \pm 7,44$	$84,8 \pm 4,91$
Экскреция креатинина, мкмоль/2 час	$2,50 \pm 0,093$	$3,31 \pm 0,243^{**}$	$3,55 \pm 0,157^{**}$
Концентрация белка в моче, г/л	$0,004 \pm 0,0006$	$0,038 \pm 0,0038^*$	$0,021 \pm 0,0010^*$
Экскреция белка, мг/100 мкл КФ	$0,003 \pm 0,0005$	$0,016 \pm 0,0012^*$	$0,010 \pm 0,0014\#$
Концентрация K^+ в плазме крови, ммоль/л	$8,9 \pm 0,13$	$14,2 \pm 0,66^{**}$	$11,6 \pm 0,73^*\#$
Концентрация K^+ в моче, ммоль/л	$5,6 \pm 0,34$	$10,0 \pm 1,91^*$	$4,8 \pm 0,41\#$
Экскреция K^+ , мкмоль/2 час	$16,9 \pm 2,15$	$37,4 \pm 0,89^*$	$17,2 \pm 1,27\#$
Концентрация Na^+ в плазме крови, ммоль/л	$125,5 \pm 0,90$	$145,4 \pm 1,94^*$	$137,5 \pm 2,08^{**}\#$
Концентрация Na^+ в моче, ммоль/л	$0,27 \pm 0,037$	$0,38 \pm 0,055$	$0,22 \pm 0,011\#$
Экскреция Na^+ , мкмоль/2 час	$1,02 \pm 0,188$	$1,44 \pm 0,210$	$0,80 \pm 0,620\#$
Экскреторная фракция Na^+ , мкмоль/мин	$0,008 \pm 0,0015$	$0,012 \pm 0,0018$	$0,007 \pm 0,0005^*$
Проксимальный транспорт Na^+ , ммоль/2 час	$5,5 \pm 0,88$	$7,4 \pm 1,11$	$5,8 \pm 0,70$

функционального почечного резерва [15], вследствие чего СКФ существенно не изменялась.

Особенностью фармакодинамики активаторов K_{ATP} каналов является уменьшение внутриклеточного пула ионов кальция, расслабление гладкомышечных клеток сосудов и вазодилатация [16]. Между тем, устранение системной гипертензии при повышении в условиях гипоксии вазоконстрикторных влияний РААС не всегда нормализует внутриклубочковое гидростатическое давление и уменьшает повреждение клубочков. Однако, после введения флокалина не угнеталась экскреторная функция почек и уменьшалась концентрация белка в моче. На тубулопротективное действие флокалина указывал сниженный показатель экскреции белка у крыс с острой ГГН.

Под влиянием флокалина уменьшалась характерная для метаболического ацидоза и прогрессирования нефропатий гиперкалиемия. Вместе с тем трансканальцевый транспорт ионов калия повышался в сторону реабсорбции электролита, что препятствовало отрицательному калиевому балансу. Известно, что при действии цитотоксиканта 2,4-динитрофенола уровень АТФ в почечных канальцах снижается в два раза [17]. Активация K_{ATP} каналов флокалином способствовала поддержке энергетического метаболизма в тубулоцитах. Повышалась интенсивность главного энергозависимого процесса почечных канальцев — реабсорбции ионов натрия, вследствие чего уменьшалась экскреторная фракция этого электролита.

Обобщая результаты проведенных экспериментальных исследований можно заключить, что после введения флокалина в условиях водных и солевых нагрузок почки сохраняют способность изменять интенсивность экскреции воды и электролитов для обеспечения постоянства состава жидкостей внутренней среды. В случаях повреждения нефроцитов сулемой и гипоксическими токсикантами

изменения функционального состояния почек были обусловлены повреждением канальцевого отдела нефрона, в первую очередь, проксимальных канальцев. Общность эффектов флокалина на моделях острых нефропатий заключалась в понижении экскреции белка и ионов натрия. Учитывая ведущую роль повреждения канальцев почек в механизмах развития и прогрессирования нефропатий, протеинурия и потери ионов натрия уменьшались благодаря улучшению процессов реабсорбции под влиянием активации K_{ATP} каналов. Полученные результаты исследований позволяют рассматривать флокалин как потенциальный нефропротектор, а уточнение механизмов почечных эффектов расширит возможности для объяснения патогенеза нефропатий и, соответственно, патогенетического обоснования нового направления нефропротекции.

Литература

1. Noma A ATP-regulated K^+ channels in cardiac muscle. *Nature*. 1983; 305 (5930): 147-8.
2. Мойбенко ОО, Струтинський РБ, Ягупольський ЛМ. Організація промислового виготовлення препарату Флокалін — нового вітчизняного міотропного спазмолітика і кардіопротектора. *Наука та інновації*. 2009; 5 (1): 80-4.
3. Гоженко АИ. Функционально-метаболический континуум. *Журнал Национальной академии медицинских наук Украины*. 2016; 22 (1): 3-8.
4. Di Lullo L, Bellasi A Barbera V, Russo D, Russo L, Di Iorio B, Cozzolino M, Ronco C. Pathophysiology of the cardio-renal syndromes types 1-5: An update. *Indian Heart J*. 2017; 69 (2): 255-5.
5. Kompatscher A de Baaij JHF, Aboudehen K, Hoefnagels APWM, Igarashi P, Bindels RJM, Veenstra GJC, Hoenderop JGJ. Loss of transcriptional activation of the potassium channel Kir5.1 by HNF1 α drives autosomal dominant tubulointerstitial kidney disease. *Kidney Int*. 2017; 92 (5): 1145-6.
6. Palygin O, Levchenko V, Ilatovskaya DV, Pavlov TS, Pochynyuk OM, Jacob HJ, Geurts AM, Hodges MR, Staruschenko A. Essential role of Kir5.1 channels in renal salt handling and blood pressure control. *JCI Insight*. 2017; 2 (18). pii: 92331. doi: 10.1172/

- jci.insight.92331.
7. Cuevas CA, Su XT, Wang MX, Terker AS, Lin DH, McCormick JA, Yang CL, Ellison DH, Wang WH. Potassium Sensing by Renal Distal Tubules Requires Kir4.1. *J Am Soc Nephrol*. 2017; 28 (6): 1814-5.
 8. Філіпець Н.Д. Дослідження ренальної активності нового фторвмісного активатора аденозинтрифосфатчутливих калієвих каналів. *Бук. мед. вісник*. 2012. Т.16, №1 (61). С. 144-147.
 9. Філіпець Н.Д. Вплив флокаліну на деякі показники екскреторної функції нирок за умов сольового навантаження. *Фармакологія та лікарська токсикологія*. 2012. №3 (28). С. 53-56.
 10. Філіпець Н.Д. Стан ниркових процесів при активації аденозинтрифосфатчутливих калієвих каналів флокаліном за умов формування сулемової нефропатії. *Бук. мед. вісник*. 2012. Т.16, №3, ч.2 (63). 229-231.
 11. Гоженко А.І., Філіпець Н.Д. Функціональний стан нирок після активації аденозинтрифосфатчутливих калієвих каналів при експериментальній гострій гіпоксії. *Фізіологічний журнал*. 2014. Т.60, №4. С. 22-29.
 12. Патент на корисну модель 90547 Україна, МПК (2014.01) А61В 17/00. Спосіб моделювання гіпоксичної нефропатії / Філіпець Н.Д., Давиденко І.С., Пашковський В.М., Філіпець О.О., Гоженко А.І.; заявник і патентовласник Буковинський державний медичний університет. — №ч 2014 00899; заявл. 31.01.2014; опубл. 26.05.2014, Бюл. №10.
 13. Рябов СИ, Наточин ЮВ. *Функциональная нефрология*. СПб: Лань, 1997. 304 с.
 14. Гоженко А.И. Патогенез токсических нефропатий. *Актуальные проблемы транспортной медицины*. 2006; 2 (4): 9-3.
 15. Гоженко АИ, Кравчук АВ, Никитенко ОП, Москоленко ОМ, Сирман ВМ. *Функциональный почечный резерв*. Одесса: Феникс; 2015. 180 с.
 16. Voitychuk OI, Srutyns2 kyi RB, Shuba YM. Effects of ATP-dependent potassium channel activator flocalin include sodium and calcium channels inhibition in cardiomyocytes. *Biophysical J*. 2011; 100 (3), suppl.1: 433a
 17. Путилина ФЕ, Ещенко НД. Эффект гипоксии и 2,4-динитрофенола на лактатдегидрогеназную реакцию в мозгу, печени и почках. *Вопр. мед. химии*. 1971; 17 (2): 161-5.
 1. Noma A ATP-regulated K⁺ channels in cardiac muscle. *Nature*. 1983; 305 (5930): 147-8.
 2. Moybenko OO, Strutynskiy RB, Yagupolskii LM, Mohort MA, Shalamai AS. Organization of industrial production of flocalin — new myotropic spasmolytic and cardioprotector. *Nauka innov*. 2009; 5 (1): 80-4.
 3. Gozhenko AI. Functional-metabolic continuum. *J NAMS Ukraine*. 2016; 22 (1): 3-8.
 4. Di Lullo L, Bellasi A, Barbera V, Russo D, Russo L, Di Iorio B, Cozzolino M, Ronco C. Pathophysiology of the cardio-renal syndromes types 1-5: An uptodate. *Indian Heart J*. 2017; 69 (2): 255-5.
 5. Kompatscher A, de Baaij JHF, Aboudehen K, Hoefnagels APWM, Igarashi P, Bindels RJM, Veenstra GJC, Hoenderop JGJ. Loss of transcriptional activation of the potassium channel Kir5.1 by HNF1 β drives autosomal dominant tubulointerstitial kidney disease. *Kidney Int*. 2017; 92 (5): 1145-6.
 6. Palygin O, Levchenko V, Ilatovskaya DV, Pavlov TS, Pochynyuk OM, Jacob HJ, Geurts AM, Hodges MR, Staruschenko A. Essential role of Kir5.1 channels in renal salt handling and blood pressure control. *JCI Insight*. 2017; 2 (18). pii: 92331. doi: 10.1172/jci.insight.92331.
 7. Cuevas CA, Su XT, Wang MX, Terker AS, Lin DH, McCormick JA, Yang CL, Ellison DH, Wang WH. Potassium Sensing by Renal Distal Tubules Requires Kir4.1. *J Am Soc Nephrol*. 2017; 28 (6): 1814-5.
 8. Filipets ND. A research of the renal activity of a new fluorine-containing activator of atp-sensitive K⁺ channels. *Buk. Med. Herald*. 2012; 16 (1): 144-7.
 9. Filipets ND. The influence of Flocalin on some indexes of kidney excretion under conditions of salt loading. *Pharmacol Drug Toxicol*. 2012; 3 (28): 53-6.
 10. Filipets' ND. The state of renal processes after an activation of adenosine triphosphate sensitive potassium channels by flocalin under the conditions of the formation of sublimate nephropathy. *Buk. Med. Herald*. 2012; 16 (3, part 2): 229-1.
 11. Hozhenko AI, Filipets' ND. The functional state of the kidneys after adenosine triphosphate-sensitive potassium channels activation in experimental acute hypoxia. *Fiziol Zh*. 2014; 60 (4): 22-9.
 12. Pat. 90547 UA, ICP (2014.01) А61В 17/00. Method of Modeling Hypoxic Nephropathy / Filipets N. D., Davydenko I. S., Pashkovskiy V. M., Filipets O. O., Gozhenko A. I. Publ.

References

1. Noma A ATP-regulated K⁺ channels in cardi-

- 26.05.2014; Bul. N 10.
13. Ryabov SI, Natochin YuV. Functional nephrology. SPb: Lan, 1997. 304 p.
 14. Gozhenko AI. Pathogenesis of toxic nephropathies. Actual problems of transport medicine. 2006; 2 (4): 9-3.
 15. Gozhenko A I., Kravchuk A V., Nikitenko O P., Moskolenko O M., Sirman V. M. Functional Renal Reserve. Odessa: Foenix; 2015. 180 p.
 16. Voitychuk OI, Srutyns2 kyi RB, Shuba YM. Effects of ATP-dependent potassium channel activator flocalin include sodium and calcium channels inhibition in cardiomyocytes. Biophysical J. 2011; 100 (3), suppl.1: 433a
 17. Putilina FYe, Eschenko ND. Effect of hypoxia and 2,4-dinitrophenol on lactate dehydrogenase activity in brain, liver, kidneys. Issues Med Chem. 1971; 17 (2): 161-5.

Резюме

НИРКОВІ ЕФЕКТИ АКТИВАТОРА АТФ-ЗАЛЕЖНИХ КАЛІЄВИХ КАНАЛІВ ФЛОКАЛІНУ ЗА ФІЗІОЛОГІЧНИХ УМОВ І НА МОДЕЛЯХ ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНИХ НЕФРОПАТІЙ

Гоженко А.І., Філіпець Н.Д.

В експериментах на лабораторних білих щурах показано, що ниркові ефекти активатора АТФ-залежних калієвих каналів флокаліну за умов водного і сольового навантажень мали адаптивний характер і забезпечували гомеостатичну діяльність нефрону для збереження водно-осмотичної рівноваги. Спільність ефектів флокаліну на моделях гострої сулемової та гіпоксичної гістогемічної нефропатії полягали в зниженні екскреції білка та іонів натрію. Враховуючи провідну роль пошкодження каналців нирок у механізмах нефропатій, зменшення протеїнурії та втрат іонів натрію було наслідком активації процесів реабсорбції під впливом флокаліну. Отримані результати дозволяють розглядати флокалін як потенційний нефропротектор при пошкодженні каналцевого відділу нефрону.

Ключеві слова: АТФ-залежні калієві канали, флокалін, нирки.

Впервые поступила в редакцию 11.12.2017 г.
Рекомендована к печати на заседании редакционной коллегии после рецензирования

Summary

RENAL EFFECTS OF THE ATP-SENSITIVE POTASSIUM CHANNELS ACTIVATOR FLOCALIN UNDER THE PHYSIOLOGICAL CONDITIONS AND MODELING OF EXPERIMENTAL NEPHROPATHY

Gozhenko A.I., Filipets N.D.

Clinical-pathogenetic link between heart and kidneys encourages studying the renal effects of the existing as well as new representatives of cardiovascular drugs. The aim of research was to study the influence of an original K_{ATP} -channels activator cardioprotector flocalin on the functional state of kidneys under the physiological conditions and on the models of experimental nephropathies.

Experiments were conducted on laboratory non-linear rats after 7-day administration of flocalin in the conditions of water or salt loading (at a dose of 5 and 10 mg/kg), and also on the models of mercury-induced and hypoxic histohemic nephropathy (at a dose of 5 mg/kg). It was established that renal effects of flocalin in the conditions of water or salt loading had an adaptive character and ensured the homeostatic activity of nephron in the maintenance of water-salt balance.

Common effect of flocalin on the models of mercury-induced and hypoxic histohemic nephropathy was a decrease in protein and sodium ions excretion with urine. Taking into consideration a leading role of tubular injury in the pathogenesis of nephropathies, reduction of proteinuria and sodium loss was a result of activation of reabsorption processes by flocalin.

Results of research allow considering flocalin as a potential nephroprotector in case of injury of the tubular part of nephron. Further specification of the mechanisms of flocalin renal effects promotes the broadening of knowledge about the pathogenesis of nephropathies and gives a pathogenetic verification for the new direction in nephroprotection.

Key words: ATP-sensitive potassium channels, flocalin, kidney.