

УДК 615.011:547.857.4

К.А. Дученко, В.І. Корнієнко

Харківська державна зооветеринарна академія

ВПЛИВ ФУРОКСАНУ НА ФУНКЦІОНАЛЬНИЙ СТАН НИРОК У ЩУРІВ ЗА УМОВ СПОНТАННОГО ДІУРЕЗУ

Досліджено вплив фуросану на функціональний стан нирок у щурів. Встановлено, що фуросан володіє салуретичною дією, при одноразовому введенні збільшує спонтанний діурез на 210,4 %, концентрацію іонів натрію в сечі на 51,9 %, у той час як концентрація іонів калію в сечі мала тенденцію до зростання. Тривале застосування бенфураму (7 днів) збільшує спонтанний діурез на 236,3 %, концентрацію іонів натрію в сечі – в 2,38 раза, концентрацію іонів калію – в 1,82 раза.

Ключові слова: фуросан, салуретична дія, спонтанний діурез.

Важливою проблемою сучасної експериментальної фармакології є створення більш ефективних лікарських препаратів для фармакологічної корекції порушень водно-сольового обміну.

Процеси клубочкової фільтрації та канальцевої реабсорбції регулюються нервовою та ендокринною системами організму, які на сталому рівні підтримують осмолярність і об'єм позаклітинної рідини [1, 2]. Водно-сольовий гомеостаз досягається балансом між споживанням води та електролітів, що регулюється шляхом екскреції сечі і поту [3, 4].

Сечоутворення завершується в дистальному відділі і збірних трубочках нефрону, де транспортні процеси контролюються гормонами. Відбувається натрійзатримуюча дія мінералокортикоїду альдостерону і водозатримуюча активність антидіуретичного гормону – вазопресину [5–7].

Важливим механізмом регуляції об'єму рідини в організмі та тону судин є РААС і симпатoadреналова система. Активація РААС відбувається за умов ензиматичного процесу, який розпочинається зі стимуляції викиду реніну. При зниженні артеріального тиску (АТ) продукція реніну зростає, що призводить до підвищення АТ за рахунок вазоконстрикторного ефекту ангіотензину-II [8, 9].

Вазопресин посилює реабсорбцію води в нирках, викликає констрикцію артеріол, зниження частоти серцевих скорочень та зменшення серцевого викиду. Підвищення рівня

осмолярності позаклітинної рідини приводить до посилення секреції вазопресину. Зниження осмолярності гальмує секрецію вазопресину, що призводить до зменшення реабсорбції води в ниркових канальцях та виділення великої кількості розведеної сечі [10, 11].

Для нормалізації порушеного гомеостазу при збільшенні в організмі солей і води в клініці застосовують сечогінні засоби. Нерідко сечогінні препарати викликають побічні реакції у вигляді гіпокаліємії та несприятливо впливають на обмін глюкози, ліпідів і пуринів, що в цілому ускладнює стан хворих і обмежує застосування цих засобів у клінічній практиці [12].

Все це дає підставу для пошуку нових більш ефективних і безпечних фармакологічних речовин. На етапі фармакологічного скринінгу для доклінічного вивчення відібрана синтезована сполука з робочою назвою фуросан, діуретична активність якої перевищувала дію гідрохлортіазиду.

Метою дослідження було вивчення впливу фуросану на функціональний стан нирок за умов спонтанного діурезу.

Матеріал і методи. Вплив фуросану на діяльність нирок за умов спонтанного діурезу вивчали за методом Є.Б. Берхіна [13] на трьох групах щурів по 10 у кожній. Маса щурів 150–180 г. Відбір тварин проводили з урахуванням коливань добового діурезу [14]. Препаратом порівняння служив гідрохлортіазид. Фуросан і гідрохлортіазид вводили одноразово внутрішньошлунково у вигляді тонкодисперс-

© К.А. Дученко, В.І. Корнієнко, 2016

ної водної суспензії, стабілізованої твіном-80 у дозі 25 мг/кг. Контрольна група щурів у такому ж об'ємі отримувала воду і твін-80. Після введення досліджуваних субстанцій білих щурів поміщали в індивідуальні обмінні клітки, пристосовані для реєстрації кількості випитої води та виділеної сечі, де утримували впродовж щоденного застосування фуроксану (7 діб) та його відміни (3 доби). Кожного дня в один і той же час реєстрували кількість випитої води, спожитого зерна, масу тварин, діурез. Одержані результати порівнювали з даними контрольної групи тварин. За показник інтенсивності сечовиділення брали кількість сечі, виділеної щурами за добу у перерахунку на 100 г маси тіла. Кількість сечі, виділеної щурами контрольної групи, приймали за 100 %. Вміст натрію, калію в сечі визначали методом полуменевої фотометрії на ПАЖ-2 [13]. Концентрацію креатиніну в сечі досліджували за методом Фоліна в модифікації Є.Б. Берхіна [15]. При проведенні експериментальних досліджень щури знаходилися в стандартних умовах віварію у відповідності з положеннями і вимогами «Європейської конвенції із захисту хребетних тварин, яких використовують для експериментальних і інших наукових цілей» (Страсбург, 1986) і «Загальних етичних принципів експериментів на тваринах» (Київ, 2001).

Отримані результати обчислювали з використанням методів варіаційної статистики. Статистичну значущість внутрішньогрупових відмінностей розраховували за t-критерієм Стьюдента [16].

Результати та їх обговорення. Дані експериментальних досліджень після одноразового введення фуроксану наведені в табл. 1. Аналіз одержаних результатів показує, що під дією фуроксану у щурів 2-ї групи

добове сечовиділення збільшилось на 210,4 % ($p < 0,001$), концентрація іонів натрію в сечі збільшилась на 51,9 % ($p < 0,05$), а концентрація іонів калію в сечі мала тенденцію до зростання на 5,6 %.

Натрійурез зріс у 1,7 раза ($p < 0,05$), калійурез – у 1,23 раза ($p < 0,05$). Екскреція ендogenous креатиніну збільшилась в 1,49 раза ($p < 0,05$), що свідчить про покращення клубочкової ультрафільтрації. Також у тварин збільшилась кількість випитої за добу води з (17,2±1,41) до (19,8±1,52) мл.

В 3-й групі після введення гідрохлортіазиду в дозі 25 мг/кг спостерігалось збільшення діурезу на 92,2 % ($p < 0,05$), у сечі зросла концентрація натрію на 49 % ($p < 0,05$) і збільшилась екскреція натрію з сечею на 23,3 % ($p < 0,05$). Концентрація калію в сечі збільшилась на 12,6 %, а також зросла екскреція калію на 27,5 % ($p < 0,05$).

Таким чином, одноразове введення фуроксану в дозі 25 мг/кг привело до збільшення добового діурезу, натрій- та калійурезу, що свідчить про потенційні діуретичні та салуретичні властивості препарату.

В наступній серії дослідів вивчали функціональний стан нирок на тлі тривалого (7 діб) уведення фуроксану. Курсове застосування фуроксану сприяло зростанню сечовиділення у тварин. Через 3 доби діурез збільшився на 226,1 % ($p < 0,001$), а на 7-му добу – на 236,3 % ($p < 0,001$). Через 3 дні після скасування прийому фуроксану діурез зменшився до вихідного стану.

Паралельно з діуретичною дією препарату збільшувався салурез: екскреція іонів натрію через 3 доби зросла у 2,27 раза ($p < 0,05$), через 7 діб – у 2,38 раза ($p < 0,05$), калійурез збільшився у 1,83 раза ($p < 0,05$), тобто переважало зростання натрійуретичної дії по-

Таблиця 1. Вплив одноразового введення фуроксану і гідрохлортіазиду на функціональний стан нирок щурів на тлі спонтанного діурезу ($M \pm m, n=10$)

Показник	Контроль	Фуроксан (25 мг/кг)	Гідрохлортіазид
Діурез, мл/доба/100 г	1,54±0,18	4,78±0,24*	2,96±0,17*
Випито води, мл	17,2±1,41	19,8±1,52	18,2±1,31
Концентрація Na ⁺ в сечі, ммоль/л	3,22±0,21	4,89±0,17*	3,97±0,19
Екскреція Na ⁺ в сечі, мкмоль/доба/100 г	4,51±0,33	7,65±0,32*	6,72±0,21*
Концентрація K ⁺ в сечі, ммоль/л	208,1±12,3	219,7±13,4	234,50±15,1
Екскреція K ⁺ , мкмоль/доба/100 г	304,9±28,7	375,2±31,5	388,7±27,1
Концентрація білка в сечі, г/л	0,51±0,04	0,44±0,05	0,49±0,08
Екскреція білка, мг/доба/100 г	0,75±0,06	0,78±0,03	0,84±0,06
Екскреція креатиніну, мкмоль/доба/100 г	2,39±0,12	3,56±0,17*	3,56±0,19

Примітка. * $p < 0,05$ – ступінь вірогідності порівняно з контролем.

рівняно з калійуретичною, яка з часом прогресувала (табл. 2).

Окрім дослідження впливу фуроксану на функцію нирок спостерігали за динамікою

Таблиця 2. Вплив тривалого введення фуроксану на функцію нирок у щурів за умов спонтанного діурезу ($M \pm m$, $n=10$)

Показник	Контроль	Фуроксан (25 мг/кг)		
		через 3 доби	через 7 днів	через 3 доби після відміни фуроксану
Діурез, мл/доба/100 г	1,57±0,28	5,12±0,47*	5,28±0,34*	1,65±0,18
Випито води, мл	17,2±1,41	20,7±1,52	23,9 ± 1,52	18,0±1,38
Екскреція Na ⁺ , мкмоль/доба/100 г	3,64±0,24	8,27±0,64*	8,68±0,51*	4,12±0,22
Екскреція K ⁺ , мкмоль/доба/100 г	318,2±37,8	582,34±71,6*	592,7±41,2*	336,0±34,1
Na ⁺ /K ⁺ коефіцієнт, Од	0,011±0,001	0,014±0,001*	0,01±0,001*	0,012±0,001
Екскреція креатиніну, мкмоль/доба/100 г	2,12±0,17	3,52±0,21*	3,71±0,25*	2,57±0,12*
Екскреція білка, мг/доба/100 г	0,68±0,06	0,74±0,09	0,62±0,05	0,51±0,03

Примітка. * $p < 0,05$ – ступінь вірогідності порівняно з контролем.

Про перевагу натрійуретичної дії над калійуретичною свідчить показник натрій-калієвого коефіцієнта сечі (табл. 2), який через 3 доби введення фуроксану зріс у 1,27 раза ($p < 0,05$). Після відміни його застосування екскреція іонів натрію і калію зменшилася до показників контролю, хоча екскреція креатиніну залишалася ще у 1,21 раза ($p < 0,05$) вищою від вихідного рівня. Поступове зростання екскреції креатиніну в динаміці застосування фуроксану свідчить про можливу пролонгаційну дію фуроксану.

показників випитої води за добу. Результати дослідження засвідчили (табл. 2), що при вільному доступі до води під впливом фуроксану тварини, ймовірно, відчували спрагу, і після 7-денного введення фуроксану добове споживання води збільшилося на 38,9 %.

Таким чином, фуроксан володіє салуретичною дією, збільшує спонтанний діурез на 210,4 % та у 2,28 раза перебільшує дію гідрохлортиазиду.

Перспективним є подальше дослідження специфічної активності та безпеки фуроксану для його впровадження в клінічну практику.

Список літератури

1. Новые перспективы нефропротекции / С.Ю. Штрыголь, О.В. Товчига, О.О. Койро и др. // Буковинський медичний вісник. – 2012. – Т. 16, № 3 (63), ч. 2. – С. 35–37.
2. Lang F. Mechanisms and significance of cell volume regulation / F. Lang. – S. Karger AG (Switzerland). – 2006. – 276 p.
3. Гоженко А.И. Превентивные механизмы регуляции водно-солевого обмена сквозь призму теории функциональных систем / А.И. Гоженко, М.С. Жигалина–Гриценюк // Буковинський медичний вісник. – 2012. – Т. 16, № 3 (63), ч. 2. – С. 80–83.
4. Сучасні уявлення про водно-сольовий обмін / М.В. Погорелов, В.І. Бумейстер, Г.Ф. Ткач та ін. // Вісник проблем біології і медицини. – 2009. – Вип. 2. – С. 8–14.
5. Беловол А.Н. Роль вазопрессина в патогенезе сердечной недостаточности / А.Н. Беловол, И.И. Князькова // Серце і судини. – 2009. – № 3. – С. 87–92.
6. Боголепова А.Е. Физиологический анализ функции почки при различных типах диуреза / А.Е. Боголепова, Ю.В. Наточин // Нефрология. – 2005. – Т. 9, № 2. – С. 9–15.
7. Карабаева А.Ж. Альдостерон, сердечно-сосудистая система и почки / А.Ж. Карабаева // Нефрология. – 2006. – Т. 10, № 1. – С. 25–33.
8. Наточин Ю.В. Физиология человека: почка / Ю.В. Наточин // Физиология человека. – 2010. – Т. 36, № 5. – С. 9–18.
9. Roben J.H. Regulation of the vasopressin V2 receptor by vasopressin in polarized renal collecting duct cells / J.H. Robben, N.V. Knoers, P.M. Deen // Mol. Biol. Cell. – 2004. – № 15 (12). – P. 5693–5699.
10. Fitzharris G. Regulation of intracellular pH during oocyte growth and maturation in mammals / G. Fitzharris, J. Baltz // Reproduction. – 2009; Jun. – № 11 – P. 98–111.

11. *Koeppen B.M.* The kidney and acid-base regulation / B.M. Koeppen // *Adv. Physiol. Educ.* – 2009. – Vol. 33 (40). – P. 275–281.
12. Na⁺/H⁺ exchanger isoforms are differentially regulated in rat submandibular gland during acid/base disturbances in vivo / O. Oehlke, P. Sprysch, M. Rickmann et al. // *Cell Tissue Res.* – 2006; Feb. – Vol. 323 (2). – P. 253–262.
13. *Берхин Е.Б.* Методы изучения влияния новых химических соединений на функцию почек / Е.Б. Берхин // *Химико-фармацевтический журнал.* – 1977. – Т. 11, № 5. – С. 3–11.
14. Доклінічні дослідження лікарських засобів: методичні рекомендації / за ред. О.В. Стефанова. – К.: Авіцена, 2001. – 528 с.
15. *Берхин Е.Б.* Методы экспериментального исследования почек и водно-солевого обмена / Е.Б. Берхин, Ю.И. Иванов. – М.: Медицина, 1972. – 198 с.
16. *Лапач С.Н.* Статистика в науке и бизнесе / С.Н. Лапач, А.В. Чубенко, П.Н. Бабич. – К.: Морион, 2002. – 640 с.

Е.А. Дученко, В.И. Корниенко

ВЛИНИЕ ФУРОКСАНА НА ФУНКЦИОНАЛЬНОЕ СОСТОЯНИЕ ПОЧЕК У КРЫС В УСЛОВИЯХ СПОНТАННОГО ДИУРЕЗА

Исследовано влияние фуросана на функциональное состояние почек у крыс. Установлено, что фуросан оказывает салуретическое действие, при однократном введении увеличивает спонтанный диурез на 210,4 % и концентрацию ионов натрия в моче на 51,9 %, в то время как концентрация ионов калия проявила тенденцию к увеличению. Длительное применение бенфурама (7 дней) увеличивает спонтанный диурез на 236,3 %, концентрацию ионов натрия в моче – в 2,38 раза, концентрацию ионов калия – в 1,82 раза.

Ключовые слова: фуросан, салуретическое действие, спонтанный диурез.

Е.А. Duchenko, V.I. Kornienko

FUROXAN INFLUENCE UPON RATS' KIDNEYS FUNCTIONAL STATE UNDER SPONTANEOUS DIURESIS

The study of furoxan influence on renal function in rats was conducted. It was determined that furoxan has saluretic action, at non-permanent introduction increase spontaneous diuresis for 210.4 %, as well as concentration of sodium ions in urine for 51.9 %, while the concentration of potassium ions revealed the tendency to increase. The protracted application of benfurame (7 days) is increased by a spontaneous diuresis on 236.3 %, concentration of ions of sodium in urine – in 2.38 time, concentration of ions potassium – in 1.82 time.

Key words: furoxan, saluretic action, spontaneous diuresis.

Поступила 12.04.16