

4. Weekly Epidemiological Report. WHO (Документы ВОЗ по эпиднадзору) // URL: <http://www.who.int/wer/en/>
5. Stenseth, N.Ch., President of Norwegian Academy of Sciences. Dynamics of the plague-wildlife-human system in Central Asia are controlled by two epidemiological thresholds/ Proceedings of the National Academy of Sciences. PNAS. August 19, 2011 // URL: <http://intl.pnas.org/>; Coevolution in multispecies communities// URL: <http://www.cristin.no/as/WebObjects/cristin.woa/wa/fres?sort=ar&la=en&action=sok&pnr=23413>

ВЛИЯНИЕ ФУРОКСАНА НА ВОДНО-СОЛЕВОЙ ОБМЕН ПРИ ОСТРОМ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОМ НЕФРИТЕ

Е. А. Дученко¹, В. И. Корниенко¹, Б. А. Самура², Е. В. Ладозубец¹

¹*Харьковская государственная зооветеринарная академия*

²*Национальный фармацевтический университет, Харьков, Украина*

Важное клиническое значение в организме имеют показатели водно-солевого обмена веществ внутренней среды: осмолярность плазмы крови, концентрация в ней ионов натрия, калия, кальция, магния, комплекс показателей кислотно-основного состояния, объем крови и внеклеточной жидкости. Обычно регуляция каждого из параметров внутренней среды обеспечивается не менее, чем двумя факторами, один из которых способствует сохранению вещества в организме, а другой его выделению. Восстановление жизненных функций требует поддержания физико-химических параметров внеклеточной жидкости в строгих рамках физиологических констант. Активную роль в регуляции водно-солевого обмена играют желудочно-кишечный тракт, почки. Смещение интенсивности метаболизма способны изменять объем и состав жидкостей организма [2, 9].

При снижении в организме объема внеклеточной жидкости и плазмы крови увеличивается секреция альдостерона, а при увеличении объема внеклеточной жидкости усиливается поступление в кровь натрийуретических гормонов из предсердия. Главным органом, который регулирует водно-солевой обмен, являются почки. Количество и состав выделяемой мочи могут значительно изменяться [4].

Для сохранения водно-солевого баланса в организме почки обеспечивают адекватную задержку или экскрецию воды и солей. Внеклеточная и внутриклеточная жидкости значительно отличаются по составу и концентрации отдельных компонентов, но общая суммарная концентрация осмотически активных веществ примерно одинакова [3, 4].

В настоящее время продолжается изучение нарушений водно-солевого обмена и ведутся исследования по поиску новых фармакологических веществ для его коррекции при заболеваниях сердечно-сосудистой системы. В терапии сердечно-сосудистой патологии важное место занимают диуретические препараты.

Наряду с выраженным диуретическим эффектом мочегонные средства могут проявлять нежелательное побочное действие: гипокалиемию,

гипохлоремический алкалоз, метаболический ацидоз, гиперлипидемию, гипергликемию, нарушение белкового обмена и др. [7, 10, 11], которые ограничивают их применение в клинической практике. Поиск фармакологически активных веществ, улучшающих водно-солевой обмен в почках, проводится среди различных групп органических веществ. Наше внимание привлекли впервые синтезированные производные ксантина, среди которых в результате проведенных скрининговых исследований было отобрано соединение с условным названием фуроксан, обладающее выраженной мочегонной активностью [6, 8, 12].

Целью данной работы было исследование влияния фуроксана на функцию почек у крыс при нарушении водно-солевого обмена у лабораторных животных.

Материалы и методы. Изучение влияния фуроксана на водно-солевой обмен при остром экспериментальном нефрите проведено на половозрелых белых крысах линии Вистар обоего пола массой 170-190 г. Животные были разделены на 4 группы: 1-а группа – интактный контроль; у крыс 2, 3 и 4 групп воспроизводили острый экспериментальный нефрит путем однократного внутримышечного введения 0,5 мг уранилацетата, растворенного в 0,5 мл глицерина, на 100 г массы тела. На фоне острого экспериментального нефрита крысам 2-ой группы (контрольная патология) вводили ежедневно внутривентрикулярно воду в объеме 1 мл; крысам 3 опытной группы ежедневно внутривентрикулярно вводили фуроксан в дозе 25 мг/кг, растворенного в 1 мл воды, животным 4 опытной группы ежедневно внутривентрикулярно вводили гидрохлортиазид в дозе 25 мг/кг, растворенного в 1 мл воды. В день проведения опытов крыс (без предварительной водной нагрузки) помещали на сутки в специальные клетки со свободным доступом к пище и воде, в спонтанном состоянии собирали мочу, в которой определяли объем мочи, экскрецию электролитов и креатинина. В плазме крови и моче определяли концентрацию ионов натрия и калия методом пламенной фотометрии на пламенном анализаторе жидкости ПАЖ-2. После окончания опытов часть крыс забивали и определяли в плазме крови содержание креатинина на спектрофотометре СФ-46 при длине волны 590 нм по методу Фолина в модификации Е.Б. Берхина [1]. Показатели регистрировали до начала, на 1-е, 3-и, 7-е, и 14-е сутки проведения эксперимента. В качестве препарата сравнения применяли гидрохлортиазид.

При проведении экспериментальных исследований животные находились в стандартных условиях вивария согласно нормам и принципам Директивы Совета ЕС по вопросам защиты позвоночных животных, которых использовали для экспериментальных научных исследований [3]. Полученные результаты обрабатывали методами вариационной статистики. Данные представлены в виде среднего арифметического и стандартной погрешности. Достоверность различий между средними значениями определяли по критерию t Стьюдента при нормальном распределении. Сравнения групп по качественному признаку проводили с помощью критерия χ^2 . Результаты исследования обработаны с применением статистических

пакетов программ "Microsoft Office Excel 2003", "IBM SPSS Statistics v. 20", "STATISTICA 6.0". Статистически значимыми считали отличия при уровне значимости не менее 0,05 [5].

Результаты и их обсуждение. Экспериментальные данные изучения влияния фуросана на водно-солевой обмен при остром нефрите свидетельствуют, что у крыс 2-ой группы (контрольная патология) при остром нефрите наблюдали снижение потребления воды с 1-х суток и на всем протяжении эксперимента. Суточный водный баланс за 3-и, 7-е и 14-е сутки составил соответственно (+0,64 +2,5 +5,0) мл/сут. На 3-и сутки при остром нефрите наблюдали полиурическую стадию в виде повышения диуреза на 18,9% и тенденцию к увеличению экскреции креатинина в моче на 3,7%. На 7-е сутки течения острого нефрита наблюдали олигурическую стадию, суточный диурез уменьшился на 58,6% ($p < 0,05$). Достоверными причинами этого состояния была депрессия центральной нервной системы, висцеральная боль.

Исследуемые показатели у экспериментальных крыс 2 группы с острым нефритом (контрольная патология) отличаются от интактной группы развитием ренальной формы острого нефрита. У крыс с острым нефритом в условиях ежедневного внутрижелудочного введения фуросана в дозе 25 мг/кг в режиме свободного доступа к воде и еде установлено, что на протяжении всего эксперимента наблюдали уменьшение суточного потребления воды. На 3-и сутки течения острого нефрита наблюдали полиурическую стадию острого нефрита в виде повышения суточного диуреза на 112,8% в сравнении с контролем. На 7-е и 14-е сутки был позитивный водный баланс, который соответственно составил +2,5 мл и + 5,0 мл. У крыс второй группы на 3-и и 7-е сутки проведения эксперимента наблюдали уменьшение потребления воды соответственно на 32,5 и 45,6% ($p < 0,05$). Достоверными причинами этого состояния могла быть: токсичная депрессия центральной нервной системы, висцеральная боль, дисметаболический синдром. Терапевтическая эффективность фуросана при остром экспериментальном нефрите обусловлена дезинтоксикационным действием.

У крыс 3-й опытной группы с острым нефритом в условиях ежедневного внутрижелудочного введения фуросана, в дозе 25 мг/кг, в режиме свободного доступа к воде и пище на 3-и сутки наблюдения имело место снижение суточного потребления воды на 41,2% ($p < 0,05$) и увеличение суточного диуреза на 118% ($p < 0,05$) в сравнении с исходным состоянием. Концентрация креатинина в плазме увеличилась 44,7%, а в моче уменьшилась на 11,2% ($p > 0,05$) по сравнению с исходными данными этой группы животных. Выделение с мочой ионов натрия увеличилось на 21,4% ($p < 0,05$) и калия - на 9,5% ($p > 0,05$). На 7-ые сутки исследований острого токсичного нефрита под воздействием фуросана наблюдали олигурическую стадию острого нефрита, имело место снижение суточного потребления воды на 28,5% ($p < 0,05$), диурез уменьшился на 18,6% ($p < 0,05$). Концентрации креатинина в моче снизилась на 14,8% ($p < 0,05$), а в плазме повысилась на

38,2% ($p < 0,05$) по сравнению с исходным уровнем. Терапевтическая эффективность фуросана при остром нефрите, по-видимому, обусловлена его дезинтоксикационным действием.

У животных 4-й группы с острым нефритом при применении гидрохлортиазида наблюдали снижение суточного потребления жидкости. На 3-и сутки исследования наблюдали увеличение выделения мочи на 84,8% ($p < 0,05$) и негативный водный баланс - 0,8 мл, на 7-ые сутки у крыс уменьшилось выделение мочи на 32,8% ($p < 0,05$), позитивный водный баланс +6,5 мл и на 14-е сутки суточный диурез увеличился на 84,5% ($p < 0,05$) по сравнению с начальным. Концентрация креатинина в моче уменьшилась на 18,5% ($p > 0,05$), натрия - на 16% ($p < 0,05$) и калия на - 11,4% ($p < 0,05$) по сравнению с исходным значением. Можно предположить, что позитивные изменения в деятельности почек обусловлены диуретическим и цитопротективным действием фуросана. Нормализация значений исследуемых показателей у животных, наступает на 12-14-е сутки наблюдения.

Таким образом, у крыс острый нефрит характеризуется изменением суточного водно-солевого баланса, суточного потребления жидкости, суточного диуреза, концентрации креатинина мочи в сторону негативных значений. У крыс с экспериментальным острым нефритом использование фуросана нормализует нарушения водно-солевого обмена в большей мере, чем применение гидрохлортиазида.

Литература

1. Берхин Е.Б. Методы изучения действия новых химических соединений на функцию почек // Хим. Фарм. Журн.- 1977.- Т.11, № 5.- С. 3-11.
2. Горн М.М. Водно-электролитный и кислотно-основной баланс / М.М. Горн, У.И. Хейтц, П.Л. Сверинген; пер. с англ. – СПб.: Невский Диалект; М.: БИНОМ, 2000. – 320 с.
3. Доклінічні дослідження лікарських засобів / за ред. О.В. Стефанова. - Київ : Авіцена, 2001. - 528 с.
4. Корнієнко В.І. Дослідження впливу бенфураму на водно-електролітний баланс, фільтраційну функцію нирок щурів в умовах спонтанного діурезу / В. І. Корнієнко, Б. А. Самура // Буковинський медичний вісник. – 2012. – Т. 16, № 3 (63). – С. 144-146.
5. Лапач С.Н. Статистика в науке и бизнесе / С.Н. Лапач, А.В. Чубенко, П.Н. Бабич // – К.: Морион, 2002. – 640 с.
6. Мальшев В.Д. Кислотно-основное состояние и водно-электролитный баланс в интенсивной терапии / В.Д. Мальшев. – М.: Медицина, 2005. – 228 с.
7. Машковский М.Д. Лекарственные средства. – Изд. 15-е, перераб., испр. и доп. – М.: ООО «Издательство Новая волна», 2008. – 1206 с.
8. Романенко Н.И. Синтез, физико-химические и биологические свойства 8-аминозамещенных 7-(2-арил-2-оксоэтил)ксантинов / Н. И. Романенко, М. В. Назаренко, В. И. Корниенко, Б. А. Самура // Химико-фармацевтиче-ский журнал. – 2014. – Т. 48, № 8. – С. 24-27.
9. Шейман Д.А.. Патологическая физиология почки. – Пер. с англ.; 2-е изд., испр. – М.-СПб.: БИНО – Невский Диалект, 1999. – 206 с.
10. Штрыголь С.Ю. Побочное действие диуретиков / С.Ю. Штрыголь // Провизор. – 2003. – № 19. – 30-33 с.
11. Elriz K. Severe hypokaliemia and metabolic alkalosis in a Crohn's disease patient after budesonide treatment: evidence for intestinal secretion of potassium. / K. Elriz, G. Savoye, F. Tamion et al. // Dig. Liver Dis. – 2008. – Feb;40(2). – P. 149-150.
12. Synthesis, physicalchemical and biological prdoperties of heteroannelated 3-methylxanthine derivatives / N.I. Romanenko, M.V. Nasarenko, V.I. Korniyenko [et al.] // Chemistry of Natural Compounds. –2013. Vol.49, N 5. – P. 892-896.