

ВПЛИВ ФУРОКСАНУ НА ВОДНО-СОЛЬОВИЙ ОБМІН У ЩУРІВ

Дученко К.А.

Харківська державна зооветеринарна академія

Стаття присвячена дослідженню впливу фуроксану на водно-сольовий обмін у щурів. Встановлено, що при зниженій мінералокортикоїдній активності під дією фуроксану концентрація іонів натрію у сечі збільшилась в 2,42 рази, екскреція натрію із сечею зросла в 2,3 рази. Концентрація калію у сечі збільшилась у 1,38 рази, а його екскреція із сечею зросла у 1,24 рази. При активації мінералокортикоїдів фуроксан сприяв зростанню діурезу в 2 рази, концентрація іонів натрію в сечі збільшилась у 1,64 рази. Екскреція натрію зросла в 2,62 рази, концентрація та екскреція іонів калію підвищилась на 13,5 і 59% відповідно. Сумісне застосування фуроксану з ДОКСА запобігає проявам мінералокортикоїдної дії дезоксикортикостерону ацетату.

Ключові слова: надниркові залози, альдостерон, фуроксан, вазопресин.

Постановка проблеми. Основний метод регуляції водно-сольового обміну направлений на підтримку постійності внутрішнього середовища організму. Солі містяться в клітинах і всіх рідинах організму. При порушеннях водно-сольового обміну може бути порушена діяльність організму [5; 7]. Процес надходження до організму води і солей, їх абсорбція, розподіл і екскреція називають водно-сольовим балансом. До основних іонів, які є в організмі, відносять натрій, калій, магній, кальцій. Вони присутні у вигляді хлоридів або фосфатів. Вода розподілена між внутріклітинним простором, плазмою крові і трасцелюлярною рідиною. Однією з важливих умов життєдіяльності організму є постійність концентрації водневих іонів у позаклітинному просторі та в клітинах – кислотно-лужний стан або кислотно-лужна рівновага. При збільшенні в організмі солей і води для нормалізації порушеного гомеостазу використовують сечогінні лікарські препарати [13]. Діуретичні препарати можуть викликати побічні дії (серед них частіше бувають гіпокаліємії), які несприятливо впливають на обмін глюкози, ліпідів, пуринів, що ускладнює проведення раціональної фармакотерапії сечогінними засобами в клінічній практиці [15]. В зв'язку з цим пошук більш безпечних нових діуретичних препаратів, які покращують водно-сольовий обмін, є актуальним [6; 8]. Нашу увагу привернули результати сечогінної активності фуроксану, вперше синтезованого в ряду похідних 3-метилксаниту [23].

Аналіз останніх досліджень. Водно-сольовий обмін в організмі досягається балансом між споживанням води та електролітів, що регулюється шляхом екскреції сечі та поту [11]. Для електрично нейтральної води рН складає 7,0, тоді як кислі розчини мають рН нижче 7,0, а лужні вище 7,0. Середня нормальна концентрація водневих іонів у плазмі крові складає 40 нмоль/л, що відповідає рН 7,4. Близько 2/3 води в організмі людини знаходиться в середині клітин, а 1/3 – позаклітинна вода, яка поділяється на міжклітинну (інтерстиціальну) рідину (25% всієї води) та воду плазми крові і спеціалізованих позаклітинних рідин. Вода вільно проходить через клітинні мембрани, а її розподіл між клітинами та міжклітинним простором визначається осмотичними та гідростатичними силами [4, 25]. Добова потреба у воді для дорослої людини становить 40 г/кг маси тіла. Надлишок води і електролітів – часта форма по-

рушень водно-сольового обміну речовин, проявляється переважно у вигляді набряків і водянки різного походження. Процес сечоутворення відбувається при взаємодії всіх структур нефрона і капілярів [15]. Утворення кінцевої сечі забезпечують: клубочкова фільтрація, канальцева реабсорбція та секреція. Утворення сечі завершується у дистальному відділі нефрона і збірних трубочках, де транспортні процеси контролюються гормонами [10]. Відбувається натрійзатримувальна дія альдостерону і водозатримувальна активність вазопресину [3; 7].

Останніми роками велику увагу приділяють дефіциту натрію, який посилює синтез реніну і ангіотензину, що приводить до збільшення викиду наднирковими залозами альдостерону, який підвищує реабсорбцію натрію [20; 21]. Вазоконстрикторний вплив ангіотензину-II на артеріоли і затримку Na^+ та води альдостероном відновлюють артеріальний тиск і об'єм рідини в організмі до вихідного рівня. 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, зменшує реабсорбцію води в ниркових канальцях та виділення великої кількості розведеної сечі [1; 12; 22].

Невирішені завдання. Регуляція водно-сольового обміну направлена на підтримку внутрішнього середовища організму та відбувається нейрогуморальним шляхом. У відповідь на збудження визначених рецепторів нервової системи виділяються гормони гіпоталамуса (вазопресин) і корі наднирників (альдостерон), які впливають на виведення сечі із організму. Для фармакологічної корекції порушень водно-сольового обміну застосовують сечогінні засоби [16]. В зв'язку з небажаними побічними реакціями [17; 18; 19], діуретичних препаратів, які часто спостерігаються при проведенні лікування порушень водно-сольового обміну, актуальними залишаються питання проведення пошуку нових фармакологічних речовин [14; 23; 24] для створення на їх основі безпечних препаратів з метою фармакологічної корекції водно-сольового гомеостазу при проведенні раціональної та безпечної фармакотерапії захворювань людини.

Мета роботи. Головною метою цієї роботи є дослідження впливу фуросану на водно-сольовий обмін у щурів на тлі зміненої активності мінералокортикостероїдів.

Матеріали і методи досліджень. Для з'ясування механізмів впливу фуросану на функціональний стан нирок і залежність від стану основних регуляторів водно-сольового обміну проведено серію дослідів щодо впливу фуросану на показники діяльності нирок за умов різної мінералокортикоїдної активності.

У відповідності з завданням роботи проведено вивчення впливу фуросану на діурез і показники ниркового транспорту іонів натрію і калію у щурів на тлі зниженої та підвищеної мінералокортикоїдної активності за умов добового діурезу й водного навантаження 3% від маси тіла на нелінійних щурах-самцях, масою 150-180 г по 10 тварин в кожній групі. Після цього щурів вміщували до обмінних кліток на 24 години та вимірювали діурез і споживання питної води [2].

При проведенні експериментальних досліджень тварини знаходились в стандартних умовах згідно з нормами і принципами Директиви Ради ЄС по питанням захисту хребетних тварин, яких використовували для експериментальних та других наукових досліджень [4].

Одержані результати обраховані методами варіаційної статистики. Дані представлені у вигляді середнього арифметичного та стандартної похибки. Вірогідність різниць між середніми значеннями визначали за критерієм t-Ст'юдента при нормальному розподіленні. Порівняння груп за якісною ознакою проводили за допомогою критерію χ^2 . Результати дослідження оброблені із застосуванням статистичних пакетів програм «Microoft Office Excel 2003», «IBM SPSS Statistics v. 20», «STATISTICA 6.0». Статистично значущими вважали відмінності при рівні значущості не менше 0,05 [6; 9].

Результати їх обговорення. Експериментальні дані впливу фуросану на діяльність надниркових залоз та показники водно-сольового обміну у щурів на тлі зниженої мінералокортикоїдної активності наведені у таблиці 1. Під дією фуросану та сумісного застосування фуросану і верошпірону збільшилась питна збудливість у щурів на 15,8% ($p < 0,05$) та 26,2% відповідно.

Встановлено, що фуросан за умов зниженої мінералокортикоїдної активності (введення антагоніста альдостерону – верошпірону) спри-

яє збільшенню сечовиділення у 3,26 рази, концентрації натрію у сечі у 2,44 рази ($p < 0,001$), та зростанню у 2,34 рази ($p < 0,001$) екскреції натрію із сечею в порівнянні з показниками контрольної групи щурів. На тлі зниженої мінералокортикоїдної активності концентрація калію у сечі після введення фуросану збільшилась в 1,38 рази ($p < 0,05$), а його екскреція з сечею також зросла в 1,24 рази ($p < 0,05$).

Після введення верошпірону у сечі спостерігали збільшення концентрації та екскреції іонів натрію в 1,72 рази ($p < 0,05$) та 2,02 рази ($p < 0,05$) відповідно. Концентрація та екскреція іонів калію зменшилась на 17,9% ($p < 0,05$), а його екскреція зменшилась на 10,2%. Після введення антагоніста альдостерону (верошпірону) на зниженому мінералокортикоїдному фоні натрійуретична дія фуросану вірогідно збільшувалася.

Екскреторна функція нирок під впливом фуросану зростала (збільшилась концентрація та екскреція іонів натрію, екскреція креатиніну та концентрація іонів калію в плазмі крові).

При сумісному застосуванні фуросану і верошпірону посилювалася діуретична дія цих препаратів, мало місце підвищення натрійурезу.

Аналіз результатів дослідження впливу фуросану на показники водно-сольового обміну у щурів на тлі підвищеної мінералокортикоїдної активності (створювали введенням ДОКСА в дозі 10 мг/кг, який посилює секрецію альдостерону) представлені в таблиці 2. Альдостерон – самий активний мінералокортикоїд, утворюється в корі наднирників.

Встановлено, що фуросан при підвищеній активності мінералокортикоїдів сприяв зростанню діурезу в 3 рази ($p < 0,001$), а концентрація іонів натрію в сечі збільшилась в 1,64 рази ($p < 0,05$), зросла екскреція натрію у 2,62 рази ($p < 0,001$). Під дією фуросану в сечі концентрація іонів калію підвищилась на 13,5% ($p < 0,05$), а екскреція калію збільшилась в 1,59 рази ($p < 0,05$).

Можна зробити припущення, що збільшення екскреції електролітів пов'язано з підвищенням синтезу транспортних білків натрію і калію. Завдяки цим переносникам лишок калію виводиться сечею [12].

Сумісне застосування фуросану з ДОКСА сприяло проявам мінералокортикоїдної дії останнього. Фуросан за умов підвищеної мінералокортикоїдної активності сприяв збільшенню концентрації натрію у сечі в 1,91 рази ($p < 0,01$), та

Таблиця 1

Вплив фуросану и верошпірону на діурез та показники водно-сольового обміну у щурів на тлі зниженої мінералокортикоїдної активності ($M \pm m$, $n = 10$)

Показники	Контроль	Фуросан 25 мг/кг	Верошпірон 20 мг/кг	Фуросан+ верошпірон
Діурез, мл/2 год/100 г	2,43±0,17	7,86±0,24*/#	4,67±0,21*	8,52±0,29*/#
Випито води	16,8±0,52	19,4±0,61	17,2±1,12	21,2±0,76*
Концентрація Na ⁺ у сечі, ммоль/л	0,54±0,03	1,32±0,06*	0,93±0,07*	1,07±0,08*
Екскреція Na ⁺ із сечею, мкмоль/2 год/100 г	1,76±0,21	4,21±0,37*	3,56±0,16*	5,28±0,27*
Концентрація K ⁺ у сечі, ммоль/л	4,51±0,23	6,22±0,34*	7,74±0,21	5,83±0,26*
Екскреція K ⁺ із сечею, мкмоль/2 год/100 г	16,27±0,68	20,18±0,73	14,62±0,56	21,36±0,84*
Екскреція креатиніну, мкмоль/2 год/100 г	2,85±0,14	3,38±0,12	3,14±0,12	3,35±0,23

Примітка: 1. * – $p < 0,05$ – ступінь вірогідності порівняно з контролем. 2. # – $p < 0,05$ ступінь вірогідності порівняно з верошпіроном.

Таблиця 2

Вплив фуросану на показники водно-сольового обміну у щурів на тлі підвищеної мінералокортикоїдної активності ($M \pm m$, $n=10$)

Показники	Контроль	Фуросан 25 мг/кг	ДОКСА 10 мг/кг	Фуросан+ ДО- КСА
Діурез, мл/2 год/100 г	2,26±0,17	6,92±0,23*/#	1,84±0,13*/#	4,56±0,19*
Випито води	16,2±0,52	20,2±1,12	15,86±0,61	19,2±0,76*
Концентрація Na ⁺ у сечі, ммоль/л	0,56±0,03	0,92±0,07*	1,32±0,06*	1,07±0,08*
Екскреція Na ⁺ із сечею, мкмоль/2 год/100 г	1,59±0,21	4,16±0,16*	1,15±0,17*	3,61±0,26*
Концентрація K ⁺ у сечі, ммоль/л	4,51±0,23	5,12±0,21	6,22±0,34*	5,83±0,26*
Екскреція K ⁺ із сечею, мкмоль/2 год/100 г	17,29±0,48	27,46±0,41*/#	39,18±0,73*	29,32±0,84*
Екскреція креатиніну, мкмоль/2 год/100 г	2,72±0,14	3,16±0,12	2,13±0,09	3,31±0,23

Примітка: 1. * – $p < 0,05$ – ступінь вірогідності порівняно з контролем. 2. # – $p < 0,05$ ступінь вірогідності порівняно з ДОКСА

зростанню у 2,27 рази ($p < 0,001$) екскреції натрію із сечею. Концентрація калію у сечі після введення фуросану збільшилась в 1,29 рази ($p < 0,05$), а його екскреція із сечею також зросла у 2,17 рази.

Одержані результати свідчать, що фуросан сприяє зменшенню секреції альдостерону у щурів при водному навантаженні.

Вивчення водного і електролітного обміну має важливе значення внаслідок тісного взаємозв'язку з другими обмінними процесами і різноманітними функціями організму людини. Ці параметри доповнюються показниками функціонального стану нирок – величинами клітинної фільтрації, каналцевої реабсорбції і секреції. Порушення нормальної функції нирок підвищує концентрацію солей в крові, що призводить до порушення роботи клітин організму.

Висновки. 1. Фуросан за умов зниженої мінералокортикоїдної активності впливає на водно-сольовий обмін та сприяє: збільшенню діурезу у 3,26 рази, концентрації натрію у 2,44 рази і калію в 1,38 рази, та зростанню екскреції натрію у 2,34 рази та калію в 1,24 рази.

2. При підвищеній активації мінералокортикоїдів фуросан сприяв зростанню діуреза в 3 рази, а концентрація іонів натрію в сечі збільшилась в 1,64 рази, зросла екскреція натрію у 2,62 рази, концентрація іонів калію в сечі підвищилась на 13,5%, а екскреція збільшилась в 1,59 рази.

3. Після завершення доклінічних досліджень фуросан можна бути рекомендувати для впровадження в клінічну практику для фармакологічної корекції порушень водно-сольового гомеостазу.

Список літератури:

- Беловол А. Н. Роль вазопрессина в патогенезе серцевої недостаточності / А. Н. Беловол, И. И. Князькова // Серце і судини. – 2009. – № 3. – С. 87-92.
- Берхин Е. Б. Методы изучения действия новых химических соединений на функцию почек // Хим. Фарм. Журн. – 1977. – Т. 11, № 5. – С. 3-11.
- Глезер Г. А. Диуретики. Руководство для врачей. – М.: Интербук-бизнес, 2003. – 386 с.
- Гоженко А. І. Вплив хлориду кадмію на стан осморегулювальної функції нирок білих щурів за умов водного та водно-сольового навантаження / А. І. Гоженко, В. Ю. Карчаускас, С. І. Долوماتов // Одеський мед. журн. – 2002. – № 6 (74). – С. 16-18.
- Гоженко А. І. Дисрегуляція як основа патофізіології гомеостазу / А. І. Гоженко // Клінічна та експериментальна патологія. – 2004. – Т. III, № 2. – С. 191-193.
- 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.
- Карабаева А. Ж. Альдостерон, сердечно-сосудистая система и почки / А. Ж. Карабаева // Нефрология. – 2006. – Т. 10. № 1. – С. 25-33.
- 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.
- Лапач С. Н. Статистика в науке и бизнесе / С. Н. Лапач, А. В. Чубенко, П. Н. Бабич // – К.: Морион, 2002. – 640 с.
- Логвиненко Н.С. Современные представления о молекулярном механизме действия альдостерона в дистальном сегменте нефрона почки / Н. С. Логвиненко // Эндокринная регуляция физиологических функций в норме и патологии: матер. 2-ой науч. конф., 2002 г. – Новосибирск, 2002. – С. 41.
- Мальшев В. Д. Кислотно-основное состояние и водно-электролитный баланс в интенсивной терапии / В. Д. Мальшев. – М.: Медицина, 2005. – 228 с.
- Мальцев В. И. Гомеостаз натрия и калия в организме, его нарушения / В. И. Мальцев, В. К. Казимирко // Здоров'я України. – 2004. – № 4. – С. 27.
- Машковский М. Д. Лекарственные средства. – Изд. 15-е, перераб., испр. и доп. – М.: ООО «Издательство Новая волна», 2008. – 1206 с.
- 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. Корнієнко, Б. А. Самура // Химико-фармацевтический журнал. – 2014. – Т. 48, № 8. – С. 24-27.
- Шейман Д. А. Патофизиология почки. – Пер. с англ.; 2-е изд., испр. – М.-СПб.: БИНО – Невский Диалект, 1999. – 206 с.
- Штрыголь С. Ю. Модуляция фармакологических эффектов при различных солевых режимах: монография / С. Ю. Штрыголь. – Х., 2007. – С. 18-26.

17. Штрыголь С. Ю. Побочное действие диуретиков / С. Ю. Штрыголь // Провизор. – 2003. – № 19. – 30-33 с.
18. Ciasoa C. P. Diuretics, hypochloremia, and outcome in bronchopulmonary dysplasia patients // *Dev. Pharmacol. Ther.* – 2005. – № 4. – P. 212-220.
19. 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.
20. Farmand M. Blood gas analysis and the fundamentals of acid-base balance / M. Farmand // *Neonatal Netw.* – 2009. – Mar-Apr.; 28 (2): – P. 125-128.
21. Kumar R. The intracellular renin-angiotensin system: implications in cardiovascular remodeling / R. Kumar, V. P. Singh, K. M. Baker // *Curr. Opin. Nephrol. Hypertens.* – 2008. – Vol. 17, № 2. – P. 168-173.
22. Morgan T. J. Stability of the strong ion gap versus the anion gap over extremes of pCO₂ and pH. / T.J. Morgan, D.M. Cowley, S.L. Weier et al. *Anaesth. Intensive Care.* – 2007. – Jun.; 35 (3). – P. 370-373.
23. Synthesis, physicochemical and biological properties of heteroannelated 3-methylxanthine derivatives / N. I. Romanenko, M. V. Nasarenko, V. I. Korniyenko [et al.] // *Chemistry of Natural Compounds.* – 2013. Vol. 49, № 5. – P. 892-896.
24. Synthesis and biological activity of annelated xanthine derivatives / N. I. Romanenko, T. N. Rak, M. V. Nasarenko [et al.] // *Xth International Symposium on the Chemistry of Natural Compounds Abstracts.* November 21-23, 2013. Tashkent-Bukhara, Republic of Uzbekistan. – 2013. – P. 268.
25. Weinstein A. M. A mathematical model of distal nephron acidification: diuretic effects / A. M. Weinstein // *Am. J. Physiol. Renal. Physiol.* – 2008. – Nov.; 295 (5). – P. 1353-1364.

Дученко Е.А.

Харьковская государственная зооветеринарная академия

ВЛИЯНИЕ ФУРОКСАНА НА ВОДНО-СОЛЕВОЙ ОБМЕН У КРЫС

Аннотация

Статья посвящена исследованию влияния фуросана на водно-солевой обмен у крыс. Установлено, что при сниженной минералокортикоидной активности под действием фуросана концентрация ионов натрия в моче увеличилась в 2,42 раза, экскреция натрия с мочой возросла в 2,3 раза. Концентрация калия в моче увеличилась в 1,38 раза, а его экскреция с мочой возросла в 1,24 раза. При активации минералокортикоидов фуросан увеличил диурез в 2 раза, концентрация ионов натрия в моче увеличилась в 1,64 раза, а экскреция натрия возросла в 2,62 раза, концентрация и экскреция ионов калия увеличилась на 13,5 и 59% соответственно. Совместное применение фуросана с ДОКСА превращает проявление минералокортикоидного действия дезоксикортикостерона ацетата.

Ключевые слова: надпочечниковые железы, альдостерон, фуросан, вазопрессин.

Duchenko E.A.

Kharkiv State Academy of Zooveterinary

FUROXAN INFLUENCE ON WATER-SALT METABOLISM IN RATS

Summary

The article investigates the furoxan influence on the water-salt metabolism in rats. It found that at reduced mineralocorticoid activity under the furoxan influence concentration of sodium ion in urine increased by 2.42 times, urine sodium excretion increased 2.3 times. The concentration of potassium in the urine increased by 1.38 times, and its excretion increased 1.24 times. Upon activation of mineralocorticoids furoxan increased diuresis by 2 times, the sodium ion concentration in urine increased by 1.64 times, and sodium excretion increased 2.62 times, the potassium ion concentration and excretion increased by 13.5 and 59%, respectively. The combined use of furoxan with DOXA prevents the manifestation of mineralocorticoid action of deoxycorticosterone acetate.

Keywords: adrenal gland, aldosterone, furoxan, vasopressin.