

УДК 615.011:547.857.4

## ДЕЙСТВИЕ ФУРОКСАНА НА ВОДНО-СОЛЕВОЙ ОБМЕН ПРИ ВНЕКЛЕТОЧНОЙ ГИПЕРГИДРАТАЦИИ ОРГАНИЗМА

Дученко Е.А.

Харьковская государственная зооветеринарная академия

Статья посвящена изучению влияния фуросемида на водно-солевой обмен в условиях водной нагрузки. Установлено, что фуросемид при однократном внутривенном введении усиливает выделительную функцию почек у крыс в 3,1 раза, увеличивает концентрацию ионов натрия в моче и усиливает ионорегулирующую функцию почек в 2,9 раза, а также повышает его экскрецию в 1,71 раза. Концентрация ионов калия в моче увеличилась в 1,3 раза, увеличилась также концентрация эндогенного креатинина в моче. В связи с повышением экскреции титрованных кислот в 3,4 раза и уменьшением в 1,8 раза аммонийного коэффициента происходило окисление мочи. Однократное введение фуросемида существенно не влияло на почечную экскрецию белка.

**Ключевые слова:** фуросемид, внеклеточная гипергидратация, диурез, натрий, калий, эндогенный креатинин.

**Постановка проблемы.** В настоящее время при задержке солей и воды в организме отмечается рост заболеваний сердечно-сосудистой системы и почек.

**Анализ последних исследований.** У здорового человека через легкие, кожу и кишечник выделяется постоянное количество воды, а сохранение водного баланса обеспечивается в основном выделительной функцией почек. Важную роль в регуляции водно-солевого обмена и гемодинамики имеют: антидиуретический гормон гипофиза

(АДГ), ренин-ангиотензин-альдостероновая система (РААС), предсердный натрийуретический фактор (ПНФ), простагландины, катехоламины, глюкокортикоиды и др. [4].

Водно-солевой обмен является частью минерального обмена и представляет собой совокупность поступления в организм воды и солей, распределение их во внутренней среде и выведение из организма. Нормальный водно-солевой обмен обеспечивает постоянный объем крови, осмотическое давление и кислотно-щелочное равнове-

сие. Основным минеральным веществом плазмы является натрий, который определяет и регулирует осмотическое давление в организме [5, 17].

В гипоталамусе локализован не только центр жажды, но и центр солевого аппетита, причем зоны двух центров не перекрываются. Стимулом для возбуждения нейронов является снижение концентрации натрия в цереброспинальной жидкости вследствие недостаточного поступления этого иона или потери через желудочно-кишечный тракт. Стимуляция солевого аппетита определяется главным образом рецепторами мозга, реагирующими на изменение концентрации натрия в церебральной жидкости, и меньше зависит от концентрации этого иона в плазме крови. Однако основную роль в обеспечении постоянства водно-солевых констант плазмы крови играют специальные системы, регулирующие выделение воды и натрия почками в точном соответствии с потребностями организма. Экскреция воды почками регулируется антидиуретическим гормоном нейрогипофиза (вазопрессин). При раздражении осморцепторов происходит рефлекторная активация нейронов и выбрасывание в кровь АДГ. Почка очень чувствительна к АДГ и при небольшом изменении скорости секреции вазопрессина происходит проявление этого эффекта. ПНФ тормозит выделение альдостерона. Уровень секреции АДГ находится под непосредственным влиянием изменений осмолярности плазмы крови, объема циркулирующей крови и уровня артериального давления (АД) [6, 15].

При увеличении объема притекающей к сердцу крови наступает раздражение рецепторов растяжения левого предсердия и происходит торможение нейронов супраоптического ядра и подавление секреции АДГ. В результате происходит усиление почечной экскреции жидкости и нормализация уровня АД [16, 18].

При избыточном поступлении воды в организм увеличивается объем циркулирующей крови (ОЦК), тормозится секреция АДГ, повышается диурез. Положительный водный баланс развивается только в том случае, если поступление воды превышает выделительную функцию почек [2, 7].

Для регуляции нарушений водно-электролитного обмена при гипергидратации применяют диуретические средства, которые наряду с диуретическим действием могут оказывать побочное действие: гипокалиемию, азотемию, нарушение белкового обмена, которые ограничивают их применение в клинике [13].

В связи с этим поиск эффективных средств для улучшения функции почек является актуальным. Наше внимание привлекли впервые синтезированные соединения в ряду 3-метилксантинов [19]. На основании ранее проведенных исследований для изучения специфической активности был отобран 3-метил-7- (2-гидрокси-м-этилфеноксипропил)-8- (фурил-2)-метиламиноксантин (условное название фуроксан), проявляющий выраженное диуретическое действие [9].

Экспериментальную гипергидратацию животных стремились приблизить к условиям, которые нередко возникают в клинической практике у больных сердечно-сосудистыми заболеваниями при задержке солей и воды и появлении отеков.

**Неразрешенные задания.** Нарушения водно-солевого гомеостаза имеет свои пути развития и общую картину заболеваний сердечно-сосудистой системы и почек. Поэтому актуальными остаются вопросы фармакологической коррекции дифференцированных нарушений водно-солевого обмена при гипергидратации.

**Цель работы.** Исследование влияния фуроксана на водно-солевой обмен и функцию почек в условиях гипергидратации организма при водной нагрузке.

**Материалы и методы.** Изучено влияние фуроксана на функцию почек у крыс при внеклеточной гипергидратации организма в условиях нагрузочного теста [2,3]. Эксперименты проведены на половозрелых крысах-самцах, линии Вистар массой 140-180 г. Животные находились на стандартном рационе вивария. Для эксперимента использовали 3 группы животных по 10 крыс в каждой группе. Первая группа – контроль; 2 группа – крысы, которым внутрижелудочно вводили фуроксан в дозе 25 мг/кг; 3 группа – крысы, которым внутрижелудочно вводили гидрохлортиазид в дозе 25 мг/кг. Водную нагрузку проводили путем внутрижелудочного введения водопроводной воды комнатной температуры в объеме 5% от массы тела, через 30 мин с помощью металлического зонда в желудок вводили исследуемые препараты. Затем крыс помещали в индивидуальные клетки, приспособленные для сбора мочи, в которой через 2 и 4 часа определяли гомеостатические показатели, характеризующие экскреторную, ионорегулирующую функцию почек. Контролем служили интактные крысы, которые находились в аналогичных условиях эксперимента. В качестве показателя мочеобразования брали количество мочи, выделенной крысами за 2 часа в перерасчете на 100 г массы тела. Количество мочи в контроле принимали за 100%, концентрацию титрованных кислот (ТК) и аммиака в моче определяли титрометрически [14].

Под эфирным наркозом путем декапитации крыс выводили из опытов, кровь отбирали в охлажденные пробирки с гепарином, центрифугировали в течение 20 мин при 3000 об/мин. Концентрацию ионов натрия и калия в моче определяли методом пламенной фотометрии на пламенном фотометре ПАЖ-2 [2]. Концентрацию креатинина (маркер клубочковой фильтрации и нарушения азотистого обмена) определяли по методу Фолина [11]. Концентрацию белка в моче определяли фотокolorиметрическим методом по реакции с сульфосалициловой кислотой [12].

При проведении экспериментальных исследований животные находились в стандартных условиях вивария, содержались при свободном доступе к воде и корму в соответствии с положениями и требованиями «Европейской конвенции защиты позвоночных животных, которых используют для экспериментальных и научных целей» (Страсбург, 1986 г.) и «Общими этическими принципами экспериментов на животных» (Киев, 2001) [8].

Обработку экспериментальных данных проводили с использованием стандартной программы статистической обработки результатов версии Microsoft Office Excel 2003. Результаты представлены в виде выборочного среднего

значения и стандартной ошибки среднего значения. Достоверность различий между экспериментальными группами оценивали при помощи t-критерия Стьюдента и U-критерия Уитни-Манна компьютерной программы «STATISTICA® for Windows 6.0» [10].

**Результаты и их обсуждение.** Полученные экспериментальные данные представлены в таблице 1. У интактных крыс в условиях внеклеточной гипергидратации диурез за 2 часа оказался равным  $3,2 \pm 0,12$  мл. У животных после введения фуросекса и гидрохлортиазида наблюдали увеличение мочеобразования.

Установлено, что в условиях внеклеточной гипергидратации при водной нагрузке после однократного введения фуросекса в дозе 25 мг/кг диурез увеличился в 3,1 раза ( $p < 0,05$ ), что по-видимому, свидетельствует о стимуляции мочеобразования, усилении клубочковой фильтрации в нефронах почек, снижении осмолярности внеклеточной жидкости и уменьшении гидростатического давления в капиллярах у опытных животных [1,5]. При этом жидкость не задерживается в тканях в результате уменьшения или полного прекращения ее реабсорбции в капиллярах, что предупреждает появление отеков при водной гипергидратации [7].

Вода и растворенные в ней вещества представляют функциональное единство водно-электролитного баланса в организме. Нарушение обмена воды ведет к изменению обмена электролитов. Осмолярность плазмы крови и внеклеточной жидкости определяется главным образом натрием, поскольку натрий является основным внеклеточным катионом и регуляция осмолярности жидкости внутренней среды сводится к поддержанию постоянства соотношения воды и натрия [6]. У крыс на модели внеклеточной гипергидратации под влиянием фуросекса в моче увеличилась концентрация ионов натрия и ионорегулирующая функция почек усилилась в 2,9 раза, а также возросла экскреция натрия в 1,71 раза ( $p < 0,05$ ).

Под влиянием препарата сравнения гидрохлортиазида, в дозе 25 мг/кг, концентрация ионов натрия в моче увеличилась в 1,91 раза ( $p < 0,05$ ), а экскреция повысилась в 1,52 раза.

Увеличение экскреции натрия и воды из внутренней среды организма изменяет объем циркулирующей крови, что приводит к снижению АД. Содержание натрия в вне- и внутриклеточной среде является важным фактором для поддержания уровня АД.

Калий участвует в регуляции водно-солевого обмена и нормализует ритм сердца, активирует ферменты, необходимые для нормальной работы мышц, предотвращает утомление мышц, необходимо для нормального функционирования сосудов, капилляров, желез внутренней секреции и других органов. После введения фуросекса в дозе 25 мг/кг концентрация ионов калия в моче увеличилась в 1,3 раза ( $p < 0,05$ ), а экскреция его с мочой возросла в 1,12 раза. Гидрохлортиазид в дозе 25 мг/кг вызывает в моче увеличение концентрации калия в 1,55 раза ( $p < 0,05$ ), а экскреция его с мочой возросла в 1,43 раза. Фуросекс выводит из организма меньше калия, чем гидрохлортиазид, что является важным его превосходством для проведения рациональной фармакотерапии для коррекции нарушений водно-солевого обмена.

В норме креатинин фильтруется в почечных нефронах и не подвергается обратному всасыванию и полностью выводится с мочой из организма. Увеличение креатинина в сыворотке крови приводит к уменьшению уровня почечной фильтрации. После введения фуросекса в дозе 25 мг/кг при водной нагрузке концентрация эндогенного креатинина в моче повысилась в 2,1 раза ( $p < 0,05$ ), а его экскреция увеличилась в 1,6 раза, что свидетельствует об активации процессов ультрафильтрации в клубочках нефронов экспериментальных крыс.

Концентрация эндогенного креатинина в моче под действием фуросекса увеличилась в 2,1 раза ( $p < 0,01$ ), а его экскреция повысилась в 1,88 раза. Гидрохлортиазид увеличивал в моче концентрацию креатинина в 1,51 раза, а экскреция его возросла в 1,28 раза. В условиях внеклеточной гипергидратации организма данные экспериментальных исследований свидетельствуют об более выраженной активации процессов ультрафильтрации в почечных клубочках нефронов под действием фуросекса по сравнению с гидрохлортиазидом.

Таблица 1

**Влияние однократного введения фуросекса (25 мг/кг) на функцию почек у крыс при внеклеточной гипергидратации организма**

Показатели	Контроль	Фуросекс	Гидрохлортиазид
Диурез, мл/2 час/100 г	$3,2 \pm 0,12$	$9,8 \pm 0,23^*$	$6,3 \pm 0,18^*$
Концентрация $Na^+$ в моче, мкмоль/л	$0,43 \pm 0,06$	$1,24 \pm 0,16^*$	$0,82 \pm 0,11^*$
Концентрация $K^+$ в моче, мкмоль/л	$5,08 \pm 0,46$	$6,58 \pm 0,96^*$	$7,86 \pm 0,47^*$
Экскреция $Na^+$ , мкм/100 г за 2 часа	$184,7 \pm 27,3$	$316,5 \pm 14,6^*$	$280,3 \pm 11,5^*$
Экскреция $K^+$ , мкм/100 г за 2 часа	$26,9 \pm 7,14$	$30,1 \pm 2,24$	$38,4 \pm 1,36^*$
Концентрация креатинина в моче, мкмоль/л	$0,84 \pm 0,03$	$1,74 \pm 0,08^*$	$1,27 \pm 0,07^*$
Экскреция креатинина с мочой, мкмоль/2 час/100 г	$2,43 \pm 0,17$	$4,56 \pm 0,30$	$3,12 \pm 0,24$
Концентрация белка в моче, г/л	$0,05 \pm 0,01$	$0,07 \pm 0,02$	$0,06 \pm 0,01$
Экскреция белка, мг/100 г за 2 часа	$0,10 \pm 0,01$	$0,13 \pm 0,01$	$0,12 \pm 0,01$
Экскреция ТК, мкмоль/2 час/100 г	$18,38 \pm 1,82$	$62,46 \pm 6,73^\#$	$50,69 \pm 8,87^*$
Экскреция аммиака с мочой, мкмоль/2 час /100 г	$56,91 \pm 3,81$	$105,18 \pm 7,76$	$115,18 \pm 12,98$
Аммонийный коэффициент, ед.	$3,14 \pm 0,18$	$1,72 \pm 0,07^*$	$2,64 \pm 0,46$

Примечание: \* –  $p < 0,05$  по сравнению с контролем

# –  $p < 0,001$  по сравнению с контролем

Метаболическая функция почек заключается в поддержании во внутренней среде организма определенного уровня и состава компонентов белкового обмена [14]. Однократное введение фуросекса на существенно не влияет на почечную экскрецию белка. Показатели кислоторегулирующей функции почек свидетельствуют, что при повышении экскреции титрованных кислот в 3,4 раза ( $p < 0,001$ ) и уменьшением в 1,8 раза ( $p < 0,05$ ) аммонийного коэффициента наступает окисление мочи.

Таким образом, при внеклеточной гипергидратации в результате водной нагрузки однократное введение фуросекса приводит к существенному увеличению мочеобразования и усилению выделительной функции почек, проявляя более выраженную диуретическую активность по сравнению с гидрохлортиазидом.

**Выводы.** 1. В условиях модели внеклеточной гипергидратации организма при водной нагрузке однократное введение фуросекса усиливает выделительную функцию почек, повышает натрийурез, экскрецию ионов калия, увеличивает в моче концентрацию эндогенного креатинина и его экскрецию из организма.

2. Фуросекс меньше выводит калия из организма по сравнению с гидрохлортиазидом, что является важным для проведения рациональной фармакотерапии нарушений водно-солевого обмена.

3. Полученные результаты свидетельствуют о перспективности проведения дальнейших исследований специфической активности и безопасности фуросекса с целью создания на его основе эффективного препарата для фармакологической коррекции нарушений водно-солевого гомеостаза.

### Список литературы:

1. Беркерт Д. Патологические основы нарушений водного баланса // Почка и гомеостаз в норме и при патологии. Пер. с англ./ Под ред. С. Клара.-М.: Медицина, 1987.-С. 95-146.
2. Берхин Е.Б. Методы изучения влияния новых химических соединений на функцию почек / Е.Б. Берхин // Хим.-фармац. журн.-1977.-Т.11, № 5.- С.3-11.
3. Берхин Е.Б. Методы экспериментального исследования почек и водно-солевого обмена / Е.Б. Берхин, Ю.И. Иванов.-М.: Медицина, 1972.- 198 с.
4. 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.
5. Глезер Г.А. Нарушения водно-электролитного и кислотно-основного баланса. В кн.: Диуретики: руководство для врачей / Г.А. Глезер. – М.: Интербук-бизнес, 1993. – С. 309-349 с.
6. 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.
7. Джеймс А. Шейман. Патология почки / Джеймс А. Шейман: пер. с англ. – /2-е изд., испр. // J. – М.: СПб: Бином; Невский Диалект, 1999. – 206 с.
8. Доклінічні дослідження лікарських засобів: методичні рекомендації / [за ред. О. В. Стефанова.] – К.: Авіцена, 2001. – 528 с.
9. Дученко Е.А. Влияние фуросекса на функцию почек при экспериментальном нефрите // Ліки – людині. Сучасні проблеми фармакотерапії і призначення лікарських засобів: Матеріали XXXIII науково-практичної конференції за участю міжнародних спеціалістів (8 квітня 2016 р.). – Харків: Вид-во НФаУ, 2016. – С.71.
10. Лапач С. Н. Статистика в науке и бизнесе / С. Н. Лапач, А. В. Чубенко, П. Н. Бабиц. – К.: Морион, 2002. – 640 с.
11. Мерзон А. К. Сравнительная оценка методов химической индикации креатинина / А. К. Мерзон, О. Т. Титаренко, Е. К. Андреева // Лабораторное дело. – 1970. – № 7. – С. 416-418.
12. Михеева А.И. К методике определения общего белка в моче на ФДК-Н-56 /2А.И. Михеева, И.А. Богодарова // Лабораторное дело. – 1969. – № 7. – С. 411-412.
13. Побочное действие лекарств /С.М. Дроговоз, А.П. Гудзенко, Я.А. Бутко [та ін.] //X.: «СИМ», 2010. – 480 с.
14. Рябов С.И. Функциональная нефрология / С.И. Рябов, Ю.В. Наточин. – Спб.: Лань, 1997. – 304 с.
15. 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.
16. Lang F. Mechanisms and significance of cell volume regulation / F. Lang // Ed. S. Karger AG (Switzerland). – 2006. – 276 p.
17. 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.
18. Fitzharris G. Regulation of intracellular pH during oocyte growth and maturation in mammals. /G. Fitzharris, J. Baltz // Reproduction. – 2009. – Jun 11, P. 98-111.
19. Synthesis, physicalchemical and biological properties of 8-aminosubstituted 7- β-hydroxy (oxo)alkyl (aryl)-xanthenes / N.I. Romanenko, V.I. Kornienko, O.A. Pakhomova, [et al.] // Xth International Symposium on the Chemistry of Natural Compounds Nov. 2013. Tashkent-Bukhara, Republic of Uzbekistan. P. 269.

**Дученко К.А.**

Харківська державна зооветеринарна академія

## **ДІЯ ФУРОКСАНУ НА ВОДНО-СОЛЬОВИЙ ОБМІН ПРИ ПОЗАКЛІТИННІЙ ГІПЕРГІДРАТАЦІЇ ОРГАНІЗМУ**

### **Анотація**

Стаття присвячена вивченню впливу фуросану на водно-сольовий обмін в умовах водного навантаження. Встановлено, що фуросан при одноразовому внутрішньошлунковому введенні посилює видільну функцію нирок у щурів у 3,1 рази, збільшує концентрацію іонів натрію у сечі і посилює іонорегулюючу функцію нирок у 2,9 рази, а також підвищує його екскрецію у 1,71 рази. Концентрація іонів калію у сечі збільшилась у 1,3 рази, підвищилась також концентрація ендogenous креатиніну у сечі. У зв'язку з підвищенням екскреції титрованих кислот у 3,4 рази та зменшенням у 1,8 рази амонійного коефіцієнту відбувалося окиснення сечі. Одноразове введення фуросану суттєво не впливало на ниркову екскрецію білка.

**Ключові слова:** фуросан, позаклітинна гіпергідратація, діурез, натрій, калій, ендogenous креатинін.

**Duchenko E.A.**

Kharkiv State Academy of Veterinarian

## **FUROXAN EFFECTS ON WATER-SALT METABOLISM IN ORGANISM EXTRACELLULAR HYPERHYDRATION**

### **Summary**

The article investigates the furoxan influence on the water-salt metabolism in water load condition. It found that furoxan single intragastric administration increases the excretory renal function in rats by 3.1 times and increases the concentration of sodium ions in the urine, and increases ion regulatory renal function by 2.9 times and increases its excretion by 1.71 times. The concentration of potassium in the urine increased by 1.3 times, the concentration of endogenous creatinine in the urine increased too. In connection with an increase in excretion of titrated acid by 3.4 times and the decrease in ammonia index by 1.8 times oxidation it happened urine acidification.

**Keywords:** furoxan, extracellular hyperhydration, diuresis, sodium, potassium, endogenous creatinine.