

Влияние бенфурама на водно-электролитный обмен в условиях острого экспериментального нефрита

В.И.Корниенко

Харьковская государственная зооветеринарная академия
Харьков, Украина

Проведено исследование влияния бенфурама на водно-электролитный обмен в условиях острого экспериментального нефрита. Установлено, что моделирование нефрита характеризуется изменением основных показателей функции почек. При остром экспериментальном нефрите бенфурам оказывает лечебное действие, сопоставимое с гипотиазидом.

Ключевые слова: экспериментальный нефрит, бенфурам, гипотиазид.

ВВЕДЕНИЕ

Проблема повышения эффективности лечения почечной патологии и нарушений водно-электролитного обмена до настоящего времени далека от окончательного решения [2, 12]. В настоящее время исследования водно-солевого обмена при почечной патологии привлекают внимание исследователей. Водно-электролитный обмен относится к числу основных систем регуляции гомеостаза организма путем сопряженного транспорта воды и ионов [3].

Регуляция баланса натрия и воды — одна из важнейших гомеостатических функций организма. Баланс состава внутриклеточной и внеклеточной жидкости организма играет важную роль в процессах жизнедеятельности. Функция почек и регулирующие ее механизмы направлены на выравнивание изменений водно-электролитного баланса организма. Знание механизмов, регулирующих водно-натриевый баланс в физиологических и патологических ситуациях, крайне важно для разработки методов рациональной фармакотерапии диуретическими препаратами [3, 4].

Нарушения обмена натрия проявляются первично как изменения объема тела. Увеличе-

ние внеклеточного объема характеризуется наличием избытка жидкости и сопровождается образованием отеков. При сердечной недостаточности накопление жидкости чаще происходит в интерстициальном пространстве нижних конечностей [5, 15].

При тяжелой патологии у пожилых людей с наличием хронических заболеваний, с нарушенным метаболизмом и сниженной функцией ряда органов и систем применяют диуретические препараты: гидрохлортиазид, фуросемид, буфенокс, клопамид, этакриновая кислота и др. [2, 9]. Наряду с выраженным мочегонным действием диуретические препараты могут вызывать целый ряд нежелательных побочных эффектов: гипокалиемию, гипохлоремический алкалоз, метаболический ацидоз, гиперкальциемию, гиперлипидемию, гипергликемию, нарушения белкового обмена и др. [12, 16].

В связи с поиском новых фармакологических веществ для оптимизации лечения заболеваний почек наше внимание привлекли впервые синтезированные аннелированные производные имидазола [1, 2], ксантина [7, 13]. На основании проведенного целенаправленного синтеза и фармакологического скрининга для доклинического изучения был отобран среди впервые синтезированных 3-метилксантинов бенфурам, обладающий выраженным диуретическим действием. Но его механизмы действия и фармакологические эффекты изучены далеко не полностью. В свете этой проблемы особую актуальность имеет изучение воздействия бенфурама на водно-электролитный обмен в условиях острого экспериментального нефрита [5, 14].

Работа выполнена в рамках научной программы научно-исследовательских работ Харьковской государственной зооветеринарной академии и Запорожского государственного медицинского университета по проблеме «Создание новых лекарственных препаратов» (№ государственной регистрации 0198U007008).

Целью исследования было изучить влияние бенфурама на водно-электролитный обмен в условиях острого экспериментального нефрита.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

В качестве объекта исследования взято впервые синтезированное соединение под условным шифром бенфурам. Синтез веществ осуществлен на кафедре биологической химии Запорожского государственного медицинского университета под руководством доктора фармацевтических наук профессора Н.И.Романенко [10].

В работе использована экспериментальная модель острой почечной недостаточности по методу G.Greven (1981), которую создавали путем однократного внутримышечного введения крысам пятидесятипроцентного водного раствора глицерина в дозе 0,8 мл на 100 г массы тела крыс с последующим проведением экспериментов через 3, 7 и 14 суток. Контролем для этой группы были интактные крысы [1, 6, 11].

Исследования проведены на 30 половозрелых крысах линии Вистар массой 210-230 г. Крысы были распределены на три группы: 1 группа сравнения – водопроводная вода; 2 опытная группа – бенфурам вводили ежедневно внутрижелудочно в дозе 30 мг/кг; 3 опытная группа – гипотиазид вводили ежедневно внутрижелудочно в дозе 25 мг/кг. В день опытов крыс без предварительной пищевой нагрузки помещали на сутки в индивидуальные клетки со свободным доступом к пище и воде, собирали мочу, в которой определяли объем диуреза, экскрецию креатинина и электролитов. Показатели регистрировали до начала опытов, на 3-и, 7-е и 14-е сутки эксперимента.

При проведении экспериментальных исследований животные находились в стандартных условиях вивария, где содержались на стандартном рационе в условиях свободного доступа к воде и пище. Световой режим соответствовал естественному согласно положениям и требованиям «Европейской конвен-

ТАБЛИЦА 1

Влияние бенфурама и гипотиазида на функциональные показатели деятельности почек у крыс с острым экспериментальным нефритом (n=10)

Показатели	исходное	3 суток	7 суток	14 суток
Контрольная группа				
Выпито воды, мл/сут.	14,5±0,3	6,25±0,21	5,6±0,19	10,2±0,26
Суточный диурез, мл/сут.	5,2±0,12	5,9±0,12	2,1±0,09	6,8±0,17
Суточный водный баланс, мл/сут.	+9,3±0,11	-0,35±0,02	+3,5±0,08	+3,4±0,18
Экскреция с мочой креатинина, мкмоль	2,6±0,08	2,7±0,14	1,4±0,06	2,9±0,11
Экскреция с мочой натрия, мкмоль	128,9±2,1	144,9±2,3	53,7±1,92	130,8±3,4
Экскреция с мочой калия, мкмоль	23,4±0,29	27,2±0,62	10,8±0,31	25,9±0,72
Бенфурам в дозе 30 мг/кг				
Выпито воды, мл/сут.	14,6±0,23	7,64±0,19	9,8±0,27	12,8±0,36
Суточный диурез, мл/сут.	9,2±0,17*	10,32±0,67*	4,3±0,19*	10,4±0,27*
Суточный водный баланс, мл/сут.	+5,4±0,08*	-2,68±0,06*	+5,5±0,18	+2,4±0,05
Экскреция с мочой креатинина, мкмоль	2,6±0,07	2,8±0,08	2,1±0,16	3,2±0,11
Экскреция с мочой натрия, мкмоль	129,3±2,29	153,7±3,1	68,4±2,7	162,5±2,91*
Экскреция с мочой калия, мкмоль	23,5±0,18	26,4±0,51	15,6±0,18	23,4±0,35
Гипотиазид в дозе 25 мг/кг				
Выпито воды, мл/сут.	14,9±0,34	8,5±0,12	9,6±0,21	11,6±0,19
Суточный диурез, мл/сут.	7,5±0,31*	9,6±0,28*	3,8±0,17	9,2±0,31*
Суточный водный баланс, мл/сут.	+7,4±0,24*	-1,1±0,11	+5,8±0,13	+2,4±0,08
Экскреция с мочой креатинина, мкмоль	2,6±0,08	2,6±0,07	1,9±0,12	3,0±0,14
Экскреция с мочой натрия, мкмоль	129,7±2,3	147,9±3,4	70,8±2,1	159,5±2,18*
Экскреция с мочой калия, мкмоль	23,7±0,26	28,7±0,42	14,9±0,72	26,7±0,41

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

ции защиты позвоночных животных, которых используют для экспериментальных и научных целей» (Страсбург, 1986 г.) и «Общим этическим принципам экспериментов на животных» (Киев, 2001). Экспериментальные данные обрабатывали общепринятыми методами вариационной статистики с использованием программного обеспечения версии Microsoft Office Excel 2003. Достоверность различий между экспериментальными группами оценивали при помощи t-критерия Стьюдента и U-критерия Манна-Уитни компьютерной программы «STATISTICA® for Windows 6.0» [6, 8].

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Влияние бенфурама и гипотиазида на течение острого токсического экспериментально нефрита изучено в опытах на крысах и представлено в табл. 1. Установлено, что крысы с острым экспериментальным нефритом отличаются развитием ренальной формы острой почечной недостаточности (ОПН). Все исследуемые показатели значительно отличались от исходной нормы.

В 1 контрольной группе при остром нефрите наблюдали значительное снижение суточного потребления жидкости, развивающееся с 1-х суток и продолжающееся на всем протяжении заболевания. Наиболее вероятными причинами этого состояния была депрессия центральной нервной системы, висцеральная боль. На 3-и сутки течения нефрита наблюдалась полиурическая стадия ОПН в виде повышения диуреза на 13,5% и снижения экскреции креатинина в моче на 3,8%. На 7-е сутки течения острого нефрита наблюдали олигоанурическую стадию ОПН: диурез уменьшился на 40,4% и концентрация креатинина в моче снизилась на 53,8%.

При наблюдении за крысами 2 группы с острым нефритом (табл. 1) в условиях ежедневного внутрижелудочного введения бенфурама в дозе 30 мг/кг в режиме свободного доступа к воде и пище установлено, что на 3-и сутки имело место снижение суточного потребления воды на 53,3% и увеличение суточного диуреза на 12,2%. Клиническая картина острого нефрита на 3-и сутки соответствует полиурической (полиурия, отрицательный водный баланс -2,68 мл), на 7-е сутки — олигоанурической (олигурия, положительный водный баланс +5,5 мл) и

на 14-е сутки суточный диурез увеличился на 13% по сравнению с исходным.

В отличие от животных контрольной группы у крыс 2 группы с применением бенфурама на 3-и сутки наблюдали менее выраженное течение острой почечной недостаточности за счет меньшей степени полиурии (5,7%). Нормализация значений исследуемых показателей у крыс наступает к 14-м суткам наблюдения. Можно предположить, что терапевтическая эффективность бенфурама при остром экспериментальном нефрите обусловлена непосредственным дезинтоксикационным эффектом.

В 3 группе крыс с острым нефритом (табл. 1) в условиях ежедневного внутрижелудочного введения гипотиазида в дозе 25 мг/кг при свободном доступе к воде и пище на 3-и сутки имело место снижение суточного потребления воды на 57% и увеличение суточного диуреза на 15,3%. Клиническая картина острого нефрита на 3-и сутки соответствует полиурической (полиурия, отрицательный водный баланс -1,1 мл), на 7-е сутки — олигоанурической (олигурия, положительный водный баланс +5,8 мл) стадии экспериментальной острой почечной недостаточности. На 14-е сутки суточный диурез увеличился на 10,7% по сравнению с исходным значением.

Таким образом, у крыс с острым нефритом в условиях применения бенфурама наблюдали снижение суточного потребления воды. Клиническая картина острого нефрита на 3-и сутки соответствует полиурической, а на 7-е сутки — олигоанурической стадии острой почечной недостаточности. Нормализация исследуемых показателей у крыс наступает к 14-м суткам. Следовательно, применение бенфурама оправдано для стимуляции процессов клеточной регенерации в зонах повреждения.

ВЫВОДЫ

1. Экспериментальный нефрит характеризуется изменением суточного потребления жидкости, суточного диуреза, суточного водного баланса, концентрации креатинина мочи в сторону отрицательных значений.

2. Использование бенфурама при остром нефрите значительно улучшает исследуемые показатели к 14-м суткам, начиная с 1-й недели лечения.

3. Применение гипотиазида при экспериментальном нефрите оказывает терапевтическое действие в меньшей степени, чем применение бенфурама.

ЛИТЕРАТУРА

1. Берхин Е.Б. Методы изучения действия новых химических соединений на функцию почек // Хим. фарм. журнал. — 1977. — Т.11, №5. — С. 3-11.
2. Глезер М.Г. Справочник по фармакотерапии сердечно-сосудистых заболеваний / М.Г.Глезер, Г.А.Глезер. — М.: Авиценна; ЮНИТИ, 1996. — 584 с.
3. Глезер Г.А. Диуретики. Руководство для врачей / Г.А.Глезер. — М.: Интербук-бизнес, 1993. — 352 с.
4. Гоженко А.И. Возрастные особенности регуляции минерального обмена человека / А.И.Гоженко, Л.П.Зубкова, С.И.Доломатов // Нефрология. — 2002. — Т. 6, №3. — С. 60-64.
5. Джеймс А.Шейман. Патопфизиология почки. Пер. с англ. 2-е изд., испр. — М.-СПб.: БИНОМ; Невский Диалект, 1999. — 206 с.
6. Доклінічні дослідження лікарських засобів / За ред. О.В.Стефанова. — К.: Авіцена, 2001. — 528 с.
7. Зверев Я.Ф. Фармакология и клиническое использование экстремального действия диуретиков / Я.Ф.Зверев, В.М.Брюханов. — М.: Медицинская книга; Н.Новгород: Изд-во НГМА, 2000. — 256 с.
8. Лапач С.Н. Статистические методы в медико-биологических исследованиях с использованием EXCEL / С.Н.Лапач, А.В.Чубенко, П.Н.Бабич. — К.: Морисон, 2000. — 320 с.
9. Машковский М.Д. Лекарственные средства. Изд. 15-е, перераб., испр. и доп. / М.Д.Машковский. — М.: Новая волна, 2009. — 1206 с.
10. Романко М.І. Синтез, фізико-хімічні та біологічні властивості 8-аміно-похідних 1-бензилтеоброміну / М.І.Романко, Д.Г.Іванченко, І.Б.Самура та ін. // Запорожский мед. журнал. — 2006. — №3 (36). — С. 142-146.
11. Сернов Л.Н. Элементы экспериментальной фармакологии / Л.Н.Сернов, В.В.Гацура. — М., 2000. — 352 с.
12. Bian L. Distinguishing cochlear pathophysiology in 4-amino-pyridine and furosemide treated ears using a nonlinear systems identification technique / L.Bian, M.E.Chertoff // J. Acoust. Soc. Am. — 2001. — №2. — P. 671-685.
13. Pentoxifylline improves circulatory and metabolic recovery after cardiopulmonary resuscitation / L.Bahlmann, H.Pagel, S.Klaus et al. // Resuscitation. — 2000. — Vol. 47, №1. — P.191-194.
14. Wong S.G. The role of mitochondrial injury in bromobenzene and furosemide induced hepatotoxicity / S.G.Wong, J.W.Card, W.J.Racz // Toxicol. Lett. — 2000. — №116 (3). — P. 171-181.
15. Muniz P. Effects of loop diuretics on angiotensin II-stimulated vascular smooth muscle cell growth / P.Muniz, A.Fortuno, G.Zalba // Nephrol. Dial. Transplant. — 2001. — Vol. 16, №1. — P. 14-17.

В.І.Корнієнко. Вплив бенфураму на водно-електролітний обмін в умовах гострого експериментального нефриту. Харків, Україна.

Ключові слова: експериментальний нефрит, бенфурам, гіпотіазид.

Проведено дослідження впливу бенфураму на водно-електролітний обмін в умовах гострого експериментального нефриту. Встановлено, що моделювання нефриту характеризується зміною основних показників функції нирок. При гострому експериментальному нефриті бенфурам надає лікувальну дію співставиму з гіпотіазидом.

V.I.Kornienko Benfuram Influence on a water-electrolyte exchange in the conditions of acute experimental nephrite. Kharkiv, Ukraine.

Key words: experimental nephrite, benfuram, hypotiazid.

A study of benfuram influence on a water-electrolyte exchange in the conditions of acute experimental nephrite is undertaken. It is set that the design of nephrite is characterized by the change of basic indexes of kidneys function. At acute experimental nephrite benfuram renders treatment action comparable with hypotiazid.

Надійшла до редакції 09.11.2012 р.