

Влияние бенфурама на функцию почек в условиях острого экспериментального нефрита

В.И.Корниенко, Б.А.Самура, Н.И.Романенко

Харьковская государственная зооветеринарная академия, Национальный фармацевтический университет,
Запорожский государственный медицинский университет
Харьков, Запорожье, Украина

В статье приведены результаты исследования влияния бенфурама на деятельность почек в условиях острого экспериментального нефрита. Применение бенфурама при экспериментальном нефрите значительно улучшает течение острой почечной недостаточности за счет менее выраженной олигурии, лучшей экскреции креатинина (концентрация креатинина мочи на 1,03 ммоль/л выше, чем в контрольной группе). Применение бенфурама при экспериментальном нефрите превышает лечебное действие гипотиазида.

Ключевые слова: почки, острый нефрит, бенфурам, гипотиазид.

ВВЕДЕНИЕ

Важной проблемой современной фармакологии и нефрологии является фармакологическая коррекция острой почечной недостаточности.

Примерно четверть всех случаев развития острой почечной недостаточности (ОПН) регистрируется у пациентов с заболеваниями сердечно-сосудистой системы. Небольшое снижение функции почек значительно усугубляет течение кардиальной патологии, одновременно увеличивая частоту осложнений и риск смерти и, наоборот, снижение сократительной функции миокарда отражается на работе почек самым негативным образом [4].

Для обозначения взаимного влияния сердечно-сосудистой системы и почек на Всемирном конгрессе нефрологов в 2007 г. было введено понятие «кардиоренальный синдром» [9]. Кардиоренальный синдром — патофизиологи-

ческое расстройство сердца и почек, при котором острая или хроническая дисфункция одного из этих органов ведет к острой или хронической дисфункции другого [8]. Давление в клубочковых капиллярах является движущей силой процесса фильтрации, поддерживается увеличением тонуса эфферентных артериол. За данную фазу ауторегуляции в почках ответственны вазоконстрикторные субстанции, если процесс ауторегуляции не нарушен. Во многих случаях защитные механизмы не срабатывают и гипоперфузия почек запускает каскад взаимосвязанных патологических реакций, что в конечном итоге приводит к острой почечной недостаточности [10].

В многочисленных эпидемиологических, проспективных, ретроспективных клинических исследованиях была установлена тесная взаимосвязь между почечной дисфункцией и возникновением различных кардиологических нарушений, включая инфаркт миокарда, гипертоническую болезнь, внезапную смерть, ишемический инсульт, впервые возникшую сердечную недостаточность [11, 13].

Изучение функции почек привлекает внимание исследователей [2, 14]. Деятельность почек — сложный многокомпонентный процесс, который реализуется под контролем нервных, гормональных, гуморальных, физико-химических регуляторных факторов. Диуретики оказывают регулирующее влияние на выравнивание водно-электролитного баланса в организме [5, 7, 12].

Проблема коррекции выделительной функции почек и деятельности сердечно-сосудистой системы до настоящего времени остается актуальной и требует дальнейшего решения [15, 16].

В связи с этим поиск фармакологических веществ для лечения заболеваний почек и сердечно-сосудистой системы является актуальным. На основании ранее проведенных исследований было отобрано новое фармакологическое

вещество — бенфурам, обладающий диуретической активностью.

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 и гипотиазида на деятельность почек при остром экспериментальном нефрите.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Изучение влияния бенфурама на водно-электролитный обмен при остром экспериментальном нефрите проведено на белых крысах линии Вистар обоего пола средней массой 175-200 г. Опытные животные в период исследований содержались на стандартном рационе в условиях

свободного доступа к воде и пище. Крысы были разделены на четыре группы: 1 группа — интактные; у крыс 2, 3 и 4 групп воспроизводили экспериментальный нефрит путем однократного внутримышечного введения 0,5 мг уранилацетата, растворенного в 0,5 мл глицерина, на 100 г массы тела. На фоне экспериментального нефрита 2 группе (контроль) вводили ежедневно внутривентрикулярно воду в объеме 1 мл; крысам 3 опытной группы ежедневно внутривентрикулярно вводили бенфурам в дозе 30 мг/кг, растворенного в 1 мл воды; животным 4 опытной группы ежедневно внутривентрикулярно вводили гипотиазид в дозе 25 мг/кг, растворенного в 1 мл воды. В день проведения опытов крыс (без предварительной питьевой нагрузки) помещали на сутки в специальные клетки со свободным доступом к пище и воде, в спонтанном состоянии собирали мочу, в которой определяли объем диуреза, экскрецию электролитов и креатинина. В плазме и моче определяли концентрацию ионов натрия и калия методом пламенной фотометрии

ТАБЛИЦА 1

Показатели функциональной деятельности почек у крыс с острым экспериментальным нефритом при действии бенфурама и гипотиазида (n=10)

Показатели	M±m, мл/сут.			
	исходное	1-2 сутки	3-7 сутки	14 сутки
Интактные				
Потребление воды	12,54±0,21	12,26±0,25	11,94±0,21	11,36±0,13
Суточный диурез	4,82±0,14	4,86±0,17	4,56±0,16	4,35±0,18
Суточный водный баланс	+7,72±0,26	+7,40±0,11	+7,38±0,14	+7,01±0,19
Экскреция с мочой натрия, мкмоль	128,9±2,1	130,7±2,6	129,7±1,92	127,8±2,4
Экскреция с мочой калия, мкмоль	24,6±0,29	24,4±0,27	23,4±0,29	23,7±0,33
Контроль				
Потребление воды	13,2±0,19	6,42±0,24*	5,1±0,19*	—
Суточный диурез	4,86±0,11	6,49±0,27*	2,13±0,13*	—
Суточный водный баланс	+8,34±0,23	+0,93±0,01	+2,97±0,12	—
Экскреция с мочой натрия, мкмоль	121,6±1,8	135,8±2,6	45,3±1,74*	—
Экскреция с мочой калия, мкмоль	24,4±0,29	25,6±0,42	11,7±0,18*	—
Бенфурам, 30 мг/кг				
Потребление воды	11,93±0,24	9,35±0,22	9,94±0,27	10,78±0,14
Суточный диурез	4,38±0,09	7,57±0,31*	3,60±0,23*	6,34±0,15
Суточный водный баланс	+7,55±0,18	+1,78±0,06	6,34±0,18	+4,44±0,13
Экскреция с мочой натрия, мкмоль	128,9±2,1	172,8±2,3	59,7±1,92	137,8±3,4
Экскреция с мочой калия, мкмоль	23,4±0,29	27,2±0,62	12,8±0,31	24,6±0,72
Гипотиазид, 25 мг/кг				
Потребление воды	12,1±0,34	10,9±0,33	7,34±0,21*	6,82±0,18*
Суточный диурез	4,6±0,12	6,8±0,12*	2,82±0,18*	5,75±0,16
Суточный водный баланс	+7,5±0,28	+4,1±0,16	+4,52±0,11	+1,07±0,08
Экскреция с мочой натрия, мкмоль	129,6±2,3	145,7±3,4	74,8±2,2	168,8±2,18
Экскреция с мочой калия, мкмоль	23,8±0,26	29,5±0,42	15,2±0,72	28,7±0,41

Примечание: * — достоверность результатов при $p < 0,05$.

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 1-2-е, 3-7-е и 14-е сутки эксперимента. В качестве препарата сравнения применяли гипотиазид [7].

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 конвенции защиты позвоночных животных, которых используют для экспериментальных и научных целей» (Страсбург, 1986) и «Общим этическим принципам экспериментов на животных» (Киев, 2001) [3]. Экспериментальные данные обрабатывали общепринятыми методами вариационной статистики с использованием программного обеспечения версии Microoft Office Excel 2003. Достоверность различий между экспериментальными группами оценивали при помощи t-критерия Стьюдента [6]. Достоверными считали различия между сравниваемыми величинами при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Данные о влиянии бенфурама и гипотиазида на деятельность почек у крыс с острым экспериментальным нефритом представлены в

табл. 1. Установлено, что у крыс 1 интактной группы не отмечено различий суточного диуреза и потребления жидкости, а также динамики изменения концентрации креатинина в плазме и моче на протяжении всего эксперимента. Показатели крыс 2 группы с острым токсическим нефритом (контроль) отличаются от интактной группы развитием ренальной формы ОПН, незначительной продолжительностью жизни (7-8 суток) при 100%-м уровне летальности. Все исследуемые показатели значительно отличались от исходной нормы. При остром токсическом нефрите наблюдалось снижение суточного потребления жидкости на 51,4%, развивающееся с первых суток и продолжающееся на всем протяжении заболевания. Вероятными причинами этого состояния могла быть: токсическая депрессия ЦНС, висцеральная боль, дисметаболический синдром. На 2-е сутки течения токсического нефрита наблюдалась клиническая картина полиурической стадии ОПН в виде выраженного повышения диуреза на 33,5%, снижения креатинина в моче на 39,7% ($p < 0,05$) при одновременном его повышении в плазме крови на 24,3% (табл. 2). На 3-7-е сутки течения экспериментального нефрита имела место олигоанурическая стадия ОПН в виде критического снижения диуреза на 56,2% ($p < 0,05$), уменьшения концентрации креатинина в моче на 55,2% и дальнейшего повышения креатинина в плазме на 38,8%.

При исследовании 3 группы животных с острым нефритом в условиях применения бенфурама установлено, что в режиме свободно-

ТАБЛИЦА 2

Динамика концентрации креатинина в плазме и мочи при применении бенфурама и гипотиазида при остром экспериментальном нефрите

Концентрация креатинина	М±m, мл/сут.			
	исходное	2 суток	3-7 суток	14 суток
Интактные				
Плазмы	47,8±0,19	48,2±0,26	48,1±0,25	47,9±0,36
Мочи	2,73±0,07	2,72±0,04	2,73±0,06	2,74±0,04
Контроль				
Плазмы	47,4±0,21	58,9±0,35*	65,8±0,27*	—
Мочи	2,72±0,08	1,64±0,02*	1,22±0,03*	—
Бенфурам, 30 мг/кг				
Плазмы	48,3±0,26	63,84±0,17*	98,92±0,19*	64,16±0,18*
Мочи	2,73±0,07	2,34±0,05	2,25±0,04	2,12±0,03
Гипотиазид, 25 мг/кг				
Плазмы	47,8±0,32	57,65±0,16*	73,27±0,27*	43,94±0,17
Мочи	2,73±0,07	2,12±0,04	2,17±0,05	1,84±0,06

Примечание: * — достоверность результатов при $p < 0,05$.

го доступа к воде и пище наблюдали снижение суточного потребления жидкости на 21,6%. На 2-е сутки под действием бенфурама наблюдали увеличение диуреза на 72,8% ($p < 0,05$), что связано с основными процессами мочеобразования и соответствует полиурической (полиурия, положительный водный баланс) стадии острой почечной недостаточности. На 3-7-е сутки наблюдали угнетение выделительной функции почек, что выражалось уменьшением диуреза на 17,8%.

В отличие от животных 2 группы, в 3 группе с применением бенфурама установлено менее тяжелое течение ОПН за счет невыраженной олигурии, креатинемии (концентрация креатинина мочи на 1,03 ммоль/л выше, чем в контроле). Можно предположить, что положительные изменения в деятельности почек обусловлены диуретическим и цитопротективным действием бенфурама. Нормализация значений исследуемых показателей у выживших животных наступала к 12-14-м суткам.

В 4 группе животных с острым нефритом при применении гипотиазида также наблюдали снижение суточного потребления жидкости на 9,9%. Клиническая картина острого нефрита на 2-е сутки соответствует полиурической (диурез увеличился на 47,8%), а на 7-е сутки наблюдали олигоанурическую стадию в виде снижения функции почек, которая проявлялась уменьшением диуреза на 38,7%. Бенфурам вызывал достоверное повышение креатинина в плазме крови в 1,35 раза по сравнению с гипотиазидом.

Применение бенфурама до накопления патологических концентраций эндотоксинов и последующей реализации их нефротоксических эффектов имеет патогенетическое значение за счет угнетения полиурии и креатинемии.

Таким образом, бенфурам в первые 2-3 суток заболевания повышает резистентность нефронов к действию токсинов и в последующие сроки стимулирует процессы клеточной регенерации в зонах повреждения.

ВЫВОДЫ

1. Экспериментальный нефрит характеризуется изменением суточного потребления жидкости, суточного диуреза и водного баланса, концентрации креатинина в моче и плазме.

2. Бенфурам при остром нефрите, начиная с первой недели лечения, значительно улучшает исследуемые показатели деятельности почек к 14 суткам. Лечебное действие бенфурама при остром нефрите эффективнее гипотиазида.

ЛИТЕРАТУРА

1. Берхин Е.Б. Методы изучения действия новых химических соединений на функцию почек / Е.Б.Берхин // Хим. фарм. журнал. — 1977. — Т. 11, №5. — С. 3-11.
2. Джиоев И.Г. Механизмы влияния минеральной воды «ТИБ-2» на течение экспериментального нефрита у крыс / И.Г.Джиоев, Л.Г.Хетагурова // Вестник Междунар. академии наук экологии и безопасности жизнедеятельности. — 2002. — С. 75-82.
3. Доклінічні дослідження лікарських засобів / За ред. В.Стефанова. — К.: Авіцена, 2001. — С. 433-443.
4. Джеймс А. Шейман. Патологическая физиология почки. Пер. с англ. -2-е изд., испр. — М.-СПб.: БИНОМ, Невский Диалект, 1999. — 206 с.
5. Косарев В.В. Справочник клинического фармаколога / В.В.Косарев, С.А.Бабанов, А.Ф.Вербовой. — Ростов-на-Дону: Феникс, 2011. — 478 с.
6. Лапач С.Н. Статистические методы в медико-биологических исследованиях с использованием Excel / С.Н.Лапач, А.В.Чубенко, П.Н.Бабич — К.: Морин, 2000. — 320 с.
7. Машковский М.Д. Лекарственные средства. 15-е изд., перераб., испр. и доп. / М.Д.Машковский. — М.: Новая волна, 2009. — 1206 с.
8. Смирнов А.В. Хроническая болезнь почек: на пути к единству представлений / А.В.Смирнов, А.М.Есаян, И.Г.Каюков // Нефрология. — 2004. — Т. 8, №3. — С. 7-14.
9. Ahmed A. Chronic kidney disease associated mortality in diastolic versus systolic heart failure: a propensity matched study / A.Ahmed, M.Rich, P.Sanders et al. // Amer. J. Cardiol. — 2008. — Vol. 117. — P. 173-178.
10. Castrop H. Modulation of adenosine receptor expression in the proximal tubule: a novel adaptive mechanism to regulate renal salt and water metabolism / H.Castrop // Am. J. Physiol. Renal. Physiol. — 2008. — Vol. 295, №1. — P. 35-36.
11. Chrysant S.G. Aliskiren-hydrochlorothiazide combination for the treatment of hypertension / S.G.Chrysant // Expert. Rev. Cardiovasc. Ther. — 2008. — Vol. 6, №3. — P. 305-314.
12. Malacco E., Omboni S. Antihypertensive efficacy of zofenopril plus hydrochlorothiazide fixed combination for treatment in metabolic syndrome / E.Malacco, S.Omboni // Adv. Ther. — 2007.—Vol. 24, №5. — P. 1006-1015.
13. Tolvaptan, an orally active vasopressin V(2)-receptor antagonist — pharmacology and clinical trials / T.Miyazaki, H.Fujiki, Y.Yamamura et al. // Cardiovasc Drug Rev. — 2007. — №25 (1). — P. 1-13.
14. Neldam S. Results of increasing doses of hydrochlorothiazide in combination with an Angiotensin receptor blocker in patients with uncontrolled hypertension // J. Clin. Hypertens (Greenwich). — 2008. — Vol. 10. — №8. — P. 612-618.
15. Ofili E.O. Efficacy and safety of fixed combinations of irbesartan/hydrochlorothiazide in hypertensive women: the inclusive trial / E.O.Ofili // J. Womens Health. — 2008. — Vol. 17, №6. — P. 931-938.

16. Tonelli M. Chronic kidney disease and mortality risk: a systematic review / M.Tonelli, N.Wiebe, B.Culleton et al. // Amer. J. Soc. Nephrol. — 2006. — Vol. 17. — P. 2034-2047.

В.І.Корнієнко, Б.А.Самура, М.І.Романенко.
Вплив бенфураму на функцію нирок в умовах гострого дослідного нефриту. Харків, Запоріжжя, Україна.

Ключові слова: нирки, гострий нефрит, бенфурам, гипотіазид.

У статті наведені результати дослідження впливу бенфураму на діяльність нирок в умовах гострого токсичного нефриту. Встановлено, що бенфурам при гострому нефриті значно поліпшує перебіг гострої ниркової недостатності за рахунок менш вираженої олігурії, кращої екскреції креатиніну (концентрація креатиніну в сечі на 1,03 ммоль/л вище, ніж у контрольній групі). Застосу-

вання бенфураму в умовах токсичного нефриту перевищує лікувальну дію гипотіазиду.

V.I.Kornienko, B.A.Samura, N.I.Romanenko.
Benfuram's influence on the renal functions in experimental acute nephritis. Kharkiv, Zaporozhye, Ukraine.

Key words: kidneys, acute nephritis, benfuram, hypothiazide

The results of benfuram's influence on renal activity in the conditions of acute toxic nephritis are cited in the article. It is shown that, application of benfuram in the experimental nephrite considerably improves the flow of acute kidney insufficiency due to less expressed oliguria, the best excretion of creatinine (the urine creatinine concentration is 1.03 mmol/l higher than in a control group). Application of benfuram in experimental toxic nephrite conditions exceeds the medical action of hypothiazide.

Надійшла до редакції 20.07.2013 р.