

УДК 615.011:547.857.4

Дученко Е.А.

ВЛИЯНИЕ ФУРОКСАНА НА АКТИВНОСТЬ АНГИОТЕНЗИНОВОЙ СИСТЕМЫ У КРЫС

Харковская государственная зооветеринарная академия

Проведены исследования влияния фуросемида на активность ангиотензиновой системы у крыс. Установлено, что фуросемид увеличивал на 193,7% выделительную функцию почек, повышал скорость клубочковой фильтрации в 2 раза больше контрольной группы, но на 30,3% меньше фуросемида, снижал концентрацию креатинина в плазме крови в 1,95 раза, а скорость клубочковой фильтрации увеличивал в 2,3 раза. Фуросемид повышал концентрацию ионов натрия в моче в 1,52 раза и ионов калия в 1,41 раза, а также увеличивал экскрецию натрия в 3,5 раза и калия – в 1,34 раза. Фуросемид блокирует активность ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента и стимулирует AT₁-ангиотензиновые рецепторы и может быть рекомендован для фармакологической коррекции нарушений активности ангиотензиновой системы

Ключевые слова: ангиотензиновая система, фуросемид, клубочковая фильтрация, креатинин, натрий, калий.

Исследование выполнено в соответствии с планом научно-исследовательских работ (НИР) Харьковской государственной зооветеринарной академии, является фрагментом НИР по проблеме «Получение, физико-химические свойства, биологическое действие и изучение влияния ксенобиотиков на метаболические процессы» (№ гос. регистрации 0105U002815, шифр ИН 15.00.02.01).

В настоящее время сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) являются ведущей причиной смертности в мире, которая составляет 17,5 млн смертей в год. 7,6 млн человек ежегодно умирает от инфаркта, 5,7 млн – от инсульта. По предварительным прогнозам, общее количество смертей от ССЗ к 2020 году составит около 25 млн и прогнозируется как ведущая причина утраты трудоспособности.

В 90-е годы XX века появилась новая фармакологическая группа лекарственных препаратов, действие которых основано на торможении активности ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС) на уровне ангиотензиновых рецепторов I типа для ангиотензина II, или антагонисты рецепторов ангиотензина II [6, 8, 12].

Результаты последних исследований свидетельствуют, что прогрессирование ССЗ связано с возрастанием активности (РААС) [15]. Ангиотензин II потенциальный вазоконстриктор и альдостерон стимулирующий пептид, контролирует артериальное давление и водно-солевой баланс [9, 11]. К числу основных физиологических эффектов ангиотензина II относятся увеличение синтеза и секреции альдостерона, вследствие чего происходит задержка натрия и воды в организме, и усиление высвобождения вазопрессина [3, 14, 16-18].

РААС участвует в регуляции системного и почечного кровообращения, объема циркулирующей крови, водно-электролитного баланса организма [2, 12]. Определение концентрации креатинина в крови и моче используют для расчета величины клубочковой фильтрации и оценки функции почек (проба Реберга). В сыворотке крови здорового человека содержатся относительно небольшие количества креатина и креатинина, но с мочой выделяется только креатинин. В норме креатина в моче нет. При увеличении концентрации креатинина в сыворотке крови свидетельствует об уменьшении уровня почечной фильтрации. Креатинин фильтруется клубоч-

ками нефронов и входит в состав первичной мочи. Соотношение концентрации креатинина в моче и крови (Р) представляет концентрационный индекс (И/Р), и характеризует фильтрационную функцию почек. Величину фильтрации эндогенного креатинина увеличивает водная фильтрация. Креатинин фильтруется через базальную мембрану клубочков и в норме не реабсорбируется в тубулярном отделе нефрона. Определение содержания креатинина в крови и моче используют для расчета скорости клубочковой фильтрации [9, 10, 13].

В почках образуются брадикинины, которые являются вазодилататорами, участвуют в регуляции почечного кровотока и экскреции натрия [5]. Наряду с мочегонным эффектом, диуретические препараты проявляют нежелательное побочное действие: гипокалиемию, гипохлоремический алкалоз, метаболический ацидоз, гипергликемию, нарушения белкового обмена и др. [4, 9], которые ограничивают их применение в клинической практике.

В связи с этим проводится поиск новых фармакологических веществ с целью внедрения в медицинскую практику новых лекарственных препаратов для лечения нарушений функции ангиотензиновой системы.

Цель исследования

Изучение влияния фуросемида на функцию почек у крыс при сниженной активности ангиотензиновой системы.

Объект и методы исследования

Проведено исследование влияния фуросемида на функцию почек крыс в условиях снижения активности ренин-ангиотензин-альдостероновой системы. Эксперименты проведены на половозрелых крысах-самцах, линии Wistar, массой 150-170 г. В течение 7 дней ежедневно внутривенно вводили фуросемид в дозе 25 мг/кг в виде тонкодисперсной водной суспензии, стабили-

зованной твином-80. Для снижения активности РААС, крысам внутрижелудочно вводили ингибитор ангиотензинпревращающего фермента (эналаприл в дозе 10 мг/кг в виде тонкодисперсной водной суспензии, стабилизированной твином-80) на протяжении последних 4 дней до проведения опыта, включая день исследования. Контрольная группа крыс в таком же объеме получала воду и твин-80. Затем крыс помещали в индивидуальные обменные клетки, приспособленные для регистрации количества выпитой воды и выделенной мочи. Ежедневно в одно и то же время регистрировали количество выпитой воды, выделенной мочи, съеденного зерна, массу крыс. Полученные результаты сравнивали с данными контрольной группы. За показатель интенсивности мочеиспускания брали количество мочи, выделенной крысами за сутки в пересчете на 100 г массы тела. Количество мочи, выделенной контрольной группой, принимали за 100%. Содержание натрия, калия в моче определяли методом пламенной фотометрии на пламенном анализаторе жидкости ПАЖ-2. Концентрацию креатинина в моче определяли за методом Фолина в модификации Е.Б. Берхина [1].

При проведении экспериментальных исследований животные находились в стандартных условиях вивария, где содержались при свободном доступе к воде и корму в соответствии с положениями и требованиями «Европейской конвенции защиты хребетных животных, которых используют для экспериментальных и научных целей» (Страсбург, 1986 г.) и «Общими этическими принципами экспериментов на животных» (Киев, 2001) [4].

Обработку экспериментальных данных проводили с использованием стандартного пакета 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» [7].

Результаты исследований и их обсуждение

Данные о влиянии фуросана на активность

ангиотензиновой системы у крыс представлены в таблице 1. Установлено, что под действием фуросана мочеотделение у крыс увеличилось на 193,7% ($p < 0,01$), а после введения эналаприла диурез возрос на 72,5%.

У крыс, которым вводили фуросан в условиях угнетения активности ангиотензиновой системы эналаприлом, средние показатели диуретической активности были достоверно больше, чем контроль, на 117,3% ($p < 0,05$).

Увеличение диуреза после введения фуросана происходило при усилении в 2,3 раза ($p < 0,05$) скорости клубочковой фильтрации (СКФ). Достоверное увеличение СКФ в 1,64 раза ($p < 0,05$), в сопоставлении с группой контроля, наблюдали после применения эналаприла.

При снижении активности ангиотензиновой системы после введения эналаприла применение фуросана СКФ была в 2 раза ($p < 0,05$) больше за показатели контрольной группы, но 30,3% ($p < 0,05$) меньше в сравнении с группой которым вводили фуросан.

Под действием фуросана наблюдали увеличение СКФ, которое сопровождалось снижением концентрации креатинина в плазме крови в 1,95 раза, что свидетельствуют усилении клубочковой фильтрации в нефронах. Эналаприл снижал концентрацию креатинина в плазме крови в 1,26 раза, а после совместного применения фуросана и эналаприла концентрация в плазме крови уменьшилась в 1,1 раза в сравнении с контрольной группой.

Исследование влияния фуросана на транспорт ионов натрия и калия в нефроне представлены в таблице. Установлено достоверное увеличение концентрации натрия в моче во всех экспериментальных группах. После введения фуросана наблюдали увеличение концентрации ионов натрия в моче в 1,52 раза, а после применения эналаприла – в 1,75 раза. При комбинированном применении фуросана и эналаприла – в 1,9 раза по сравнению с контрольной группой животных. В группе животных после введения фуросана наблюдали увеличение экскреции ионов натрия с мочой в 3,5 раза ($p < 0,05$), а в группе крыс, которые получали эналаприл – в 2,36 раза ($p < 0,05$) и в 2,77 раза при одновременном использовании фуросана и эналаприла.

Таблица 1
Влияние фуросана на активность ангиотензиновой системы у крыс

Показатели	Контроль	Фуросан	Эналаприл	Фуросан + эналаприл
Диурез, мл/2 часа	2,84±0,05	8,34±0,18*	4,90±0,11*	6,17±0,16*/#
Концентрация креатинина плазмы, ммоль/л	78,4±1,14	40,13±3,14*	62,45±1,24*	71,2±1,47*/#
Экскреция креатинина с мочой, ммоль/л	2,84±0,12	3,46±0,14*	3,12±0,09*	3,28±0,09*
Концентрация Na ⁺ в моче, ммоль/л	0,52±0,07	0,79±0,05*	0,91±0,07*	0,98±0,13*
Экскреция Na ⁺ , мкмоль/2 ч	1,39±0,14	4,87±0,18*	3,28±0,17*	3,85±0,18*
Концентрация K ⁺ в моче, мкмоль/2 ч	3,94±0,16	5,56±0,27*	5,87±0,24*	6,42±0,25*
Экскреция K ⁺ , мкмоль/2 ч	14,3±0,12	25,61±0,32*	21,32±0,14*	19,14±0,18*
Скорость клубочковой фильтрации, мкл/мин	329,1±5,3	758,1±62,7*	538,8±31,5*	659,3±26,8*/#
Реабсорбция воды, %	94,7±0,4	96,51±0,58	98,25±0,13	95,12±0,41

Примечание: * – $p < 0,05$ в сравнении с контролем; # – $p < 0,05$ в сравнении с эналаприлом.

После введения фуросана в моче наблюдали увеличение концентрации ионов калия в 1,41 раза, а при применении эналаприла – в 1,49 раза. При комбинированном использовании фуросана и эналаприла – в 1,63 раза по сравнению с контрольной группой крыс. В группе животных после введения фуросана наблюдали увеличение экскреции ионов калия с мочой в 1,79 раза ($p < 0,05$), а у крыс, которые получали эналаприл – в 1,49 раза ($p < 0,05$) и в 1,34 раза при одновременном введении фуросана и эналаприла.

Реабсорбция воды при совместном применении фуросана и эналаприла от данных контроля достоверно не отличались, но была меньшей за показатели в группах крыс, которым отдельно вводили фуросан или эналаприл.

Впервые синтезированное фармакологическое вещество фуросан, обладающее выраженной диуретической активностью, блокирует активность ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента, стимулирует AT_1 -ангиотензиновые рецепторы, может быть рекомендовано для фармакологической коррекции нарушений ангиотензиновой системы для улучшения выделительной функции почек.

Выводы

1. При сниженной активности ангиотензиновой системы фуросан увеличивал на 193,7% ($p < 0,01$) выделительную функцию почек у крыс, а также повышал скорость клубочковой фильтрации в 2 раза ($p < 0,05$) больше контрольной группы, но на 30,3% ($p < 0,05$) меньше в сравнении с фуросаном.

2. Фуросан снижал концентрацию креатинина в плазме крови в 1,95 раза ($p < 0,05$), а скорость клубочковой фильтрации увеличилась в 2,3 раза ($p < 0,05$).

3. Фуросан повышал концентрацию ионов натрия в моче в 1,52 раза ($p < 0,05$) и ионов калия в 1,41 раза ($p < 0,05$), а также увеличивал экскрецию натрия в 3,5 раза и калия – в 1,34 раза ($p < 0,05$).

Литература

1. Берхин Е.Б. Методы изучения действия новых химических соединений на функцию почек / Е.Б. Берхин // Хим. фарм. журн. – 1977 – Т. 11, № 5. – С. 3-11.
2. 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.
3. Доклінічні дослідження лікарських засобів / за ред. О.В. Стефанова. – Київ : Авіцена, 2001. – 528 с.
4. Карабаева А. Ж. Альдостерон, сердечно-сосудистая система и почки / А. Ж. Карабаева // Нефрология. – 2006. – Т. 10, № 1. – С. 25-33.
5. Косуба Р. Б. Роль натрийуретического фактора (гормону) у ренальной та екстраренальной (на рівні кишечника) екскреції іонів натрію з організму / Р.Б. Косуба, І.Г. Кишкан, О. М. Коровенкова // Клінічна та експериментальна патологія. – 2012. – Т. 11, № 3 (41), ч.1. – С. 100-104.
6. Кутина А.В. Влияние угнетения активности ангиотензинпревращающего фермента на функциональную протеинурию у крыс / А.В. Кутина // Российский физиологический журнал им. И.М. Сеченова. – 2009. – Т. 95, № 10. – С. 1151-1159.
7. Лапач С.Н. Статистические методы в медико-биологических исследованиях с использованием EXCEL / С.Н. Лапач, А.В. Чубенко, П.Н. Бабич. – Київ : Моріон, 2000. – 320 с.
8. Машковский М.Д. Лекарственные средства / М.Д. Машковский. – /изд. 15-е, перераб., испр. и доп.]. – М.: Новая Волна, 2009. – 1206 с.
9. Наточин Ю. В. Новый подход к интегративной функциональной характеристике почек при разных типах диуреза / Ю. В. Наточин, А. В. Кутина // Нефрология. – 2009. – Т. 13, № 3. – С. 19-23.
10. 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.
11. Bains J.S. Angiotensin II neurotransmitter action in paraventricular nucleus are potentiated by nitric oxide synthase inhibitor / J.S. Bains, A.V. Ferguson // Regulatory peptides. – 2004. – Vol. 50, № 1. – P. 53-59.
12. Fabris B. Inhibition of angiotensin converting enzyme (ACE) in plasma and tissue / B. Fabris, B. Chen, V. Pupic // J. Cardiovasc. Pharmacol. – 2005. – Vol. 50, № 15. – P. 6-13.
13. Mancica G. Antihypertensive efficacy of manidipine and enalapril in hypertensive diabetic patients / G. Mancica, S. Omboni, E. Agabiti-Rosei // J. Cardiovasc. Pharmacol. – 2000. – Vol. 6, № 35. – P. 926-931.
14. Juul K. V. The evolutionary origin of the vasopressin/ V_2 -type receptor/aquaporin axis and the urine-concentrating mechanism / K. V. Juul // Endocrine. – 2012. – Vol. 42, №1. – P. 63-68.
15. 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.
16. Mutlu G.M. Role of vasopressin in the management septic shock / G.M. Mutlu, P. Factor // Intensive Care Med. – 2004. – Vol. 30. – P. 1276-1291.
17. Novel mechanism and role of angiotensin II induced vascular endothelial injury in hypertensive diastolic heart failure / E. Yamamoto, K. Kataoka, H. Shintaku [et al.]. // Arterioscler. Thromb. Vase. Biol. – 2007. – Vol. 27, № 12. – P. 2569-2575.
18. Roben J. H. Regulation of the vasopressin V_2 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.

Реферат

ВПЛИВ ФУРОКСАНУ НА АКТИВНІСТЬ АНГІОТЕНЗИНОВОЇ СИСТЕМИ У ЩУРІВ

Дученко К.А.

Ключові слова: ангіотензинова система, фуросан, клубочкова фільтрація, креатинін, натрій, калій.

Проведені дослідження впливу фуросану на активність ангіотензинової системи у щурів. Встановлено, що фуросан збільшував на 193,7% сечовиділення, підвищував швидкість клубочкової фільтрації у 2 рази більше за контрольну групу, але на 30,3% менше фуросану, знижував концентрацію креатиніну в плазмі крові у 1,95 рази, а швидкість клубочкової фільтрації збільшилась у 2,3 рази. Фуросан підвищував концентрацію іонів натрію сечі у 1,52 рази і іонів калію у 1,41 рази, а також збільшував екскрецію натрію у 3,5 рази і калію – у 1,34 рази. Фуросан блокує активність інгібіторів ангіотензинперетворювального ферменту і стимулює AT_1 -ангіотензинові рецептори і може бути рекомендований для фармакологічної корекції порушень активності ангіотензинової системи.

Summary

IMPACT OF FUROXAN ON FUNCTIONING OF ANGIOTENSIN SYSTEM IN RATS

Duchenko K.A.

Key words: angiotensin system, furoxan, glomerular filtration, creatinine, sodium, potassium.

This research describes the effects produced by furoxan on functioning of angiotensin system in rats. It has been found out furoxan increased urination by to 19,37%, doubled glomerular filtration compared with the control group, but reduced concentration of blood plasma creatinine in 1.95 times. Furoxan increased concentration of urine sodium ions in 1.52 times and potassium ions in 1.41 times, and increased excretion of sodium in 3.5 times and potassium in to 1.34 times. Furoxan blocks activity of ACE inhibitors and stimulates AT1- angiotensin receptor. Thus, this chemical can be recommended to correct pharmacological activity of angiotensin system.

УДК 340.624.6:616-001.85:616.45:547.922

Ергард Н.М.

КІЛЬКІСНИЙ ВМІСТ ХОЛЕСТЕРИНУ ТА ЙОГО ЕФІРІВ В ТКАНИНІ НАДНИРКОВИХ ЗАЛОЗ ЯК ДІАГНОСТИЧНА ОЗНАКА ЗАЖИТТЄВОСТІ ПОВІШЕННЯ

Національний медичний університет ім. О.О. Богомольця, м. Київ

У статті викладена доцільність вивчення кількісного вмісту холестерину та ефірів холестерину, отриманих з екстрактів надниркових залоз для діагностики зажиттєвості підвищення. Результат порівняльного аналізу показав, що кількість естрифікованого холестерину збільшується у осіб, померлих внаслідок підвищення ($701,1 \pm 22,17$) в порівнянні з групою осіб, померлих внаслідок хронічної ішемічної хвороби серця ($438,54 \pm 8,73$), проте, кількість ефірів холестерину зменшується у осіб, померлих внаслідок підвищення ($698,07 \pm 19,59$) в порівнянні з групою осіб, померлих внаслідок хронічної ішемічної хвороби серця ($1081 \pm 30,52$), а також коефіцієнт ефіри холестерину / холестерин в тканині наднирників був нижчим у тих, хто помер від підвищення ($1,23 \pm 0,05$), в порівнянні з тими, хто помер від хронічної ішемічної хвороби серця ($2,59 \pm 0,09$). Це пов'язано із підвищенням синтезу глюкокортикоїдних гормонів як стрес-реакції на механічну асфіксію внаслідок підвищення.

Ключові слова: судово-медична експертиза, механічна асфіксія, підвищення, холестерин, ефіри холестерину, тонкошарова хроматографія.

Дана робота є фрагментом НДР «Судово-медичне визначення зажиттєвості підвищення за кількісною оцінкою стероїдогенезу глюкокортикоїдів у надниркових залозах», № держ. реєстрації 046U004079.

Особлива риса сучасного людства – це переживання саме емоційних стресових ситуацій. Поклавши на свої плечі фізичні навантаження, полегшуючи своє матеріальне існування, людина змушена терпіти і психологічні поневіряння. Однак людська психіка є не достатньо адаптованою до таких психологічних навантажень, тому значно виріс рівень суїцидних випадків в Україні. За статистикою за 2015 рік, 60% усіх суїцидних випадків становила механічна асфіксія через підвищення.

Спочатку розглянемо, що саме представляє собою стресова реакція організму. Отже, стрес – це неспецифічна реакція організму, що виникає при дії різних екстремальних факторів, погрожуючи порушенням гомеостазу, та характеризується стереотипними змінами функції нервової та ендокринної системи.

Одними із основних причин стресу виступають такі фактори, як емоційна напруга чи значне фізичне навантаження. Пошкоджуючий ефект стресу залежить від його інтенсивності та тривалості його дії.

Якщо розглянути стрес з боку фізіології, то провідну роль в стресових реакціях відіграє також і нейроендокринна система, де одну із цент-

ральних ролей відіграють як кірковий, так і мозковий шари надниркових залоз. Подовження стресової реакції активує синтез глюкокортикоїдних гормонів (кірковий шар). Саме вони потенціюють ефекти катехоламінів (мозковий шар).

Яскравим прикладом адаптивної ролі стресу є глюкокортикоїдна адаптація при таких екстремальних станах як крововтрата, септичний шок чи астматичний статус, які супроводжуються значними гіпоксичними явищами у головному мозку [3]. При таких екстремальних станах відбувається різке пригнічення кори головного мозку і лімбічної системи та збільшується секреція наднирковими залозами глюкокортикоїдних гормонів, таких як кортизон та кортизол, попередниками яких є естрифікований холестерин та його ефіри. Адже у відповідь на гіпоксію активується гіпоталамо-гіпофізарно-надниркова система, яка має провідне значення не лише у намаганні організму стабілізувати показники гомеостазу, але й являється основним шляхом реалізації стрес-реакції на гіпоксичні зміни у нервовій системі для збереження життєздатності організму в цілому. Відомо, що гормони наднирників не депонуються в значній кількості, а синтезуються по мірі необхідності із попередника – холестеро-