

УДК 615.011:547.857.4

В. І. Корнієнко<sup>1</sup>, Б. А. Самура<sup>2</sup><sup>1</sup> Харківська державна зооветеринарна академія<sup>2</sup> Національний фармацевтичний університет

## ВПЛИВ БЕНФУРАМУ НА ФУНКЦІЮ НИРОК ПРИ ПРИГНІЧЕННІ ДІЯЛЬНОСТІ РЕНІН-АНГІОТЕНЗИН-АЛЬДОСТЕРОНОВОЇ СИСТЕМИ

*Проведено дослідження впливу бенфураму на діяльність нирок за умов пригнічення активності ренін-ангіотензин-альдостеронової системи. Встановлено, що під впливом бенфураму водний діурез у щурів підвищився на 164,2 %. Посилення екскреції сечі під дією бенфураму відбувається при зростанні ШКФ в 2,03 рази. Концентрація креатиніну в плазмі крові знижувалася на 60,2 %, а при використанні еналаприлу зменшилася на 23,5 %. Після введення еналаприлу спостерігали підвищення ШКФ в 1,32 рази порівняно з контрольною групою. В умовах пригнічення активності РААС під впливом бенфураму та еналаприлу спостерігали збільшення екскреції іонів натрію з сечею на 180,5 % і 102,6 % відповідно. Бенфурам зменшував проксимальний транспорт іонів натрію в 2,4 рази, а дистальний – в 1,52 рази в порівнянні з контролем. Еналаприл зменшував транспорт іонів натрію тільки в проксимальному відділі нефронів нирок.*

*Ключові слова:* бенфурам; еналаприл; екскреція сечі; реабсорбція натрію та води; креатинін; швидкість клубочкової фільтрації

### ВСТУП

Регуляція внутрішньоклітинної і позаклітинної рідин організму відіграє важливу роль у життєдіяльності людини. Водний баланс посідає центральне місце в регуляції складу рідин організму. Що вище осмолярність плазми, то нижче у ній концентрація води [11]. Основним компонентом, який визначає осмолярність плазми крові, є натрій. У хворих із порушеннями водного обміну спостерігається гіпо- або гіпернатріємія [3]. Збільшення позаклітинного об'єму характеризується наявністю надлишку рідини і супроводжується утворенням набряків. Накопичення рідини відбувається переважно в інтерстиціальному просторі нижніх кінцівок або у легеневому інтерстиції. Встановлено, що ренін-ангіотензин-альдостеронова система (РААС) в організмі впливає на регуляцію водно-сольового гомеостазу [1, 4]. Вона бере участь у регуляції фільтрації, ниркового кровообігу, впливає на проникність клубочкового фільтра для молекул білка. На канальцевий транспорт ангіотензин-II впливає безпосередньо, стимулюючи натрієвий насос, регулює баланс рідини шляхом впливу на реабсорбцію натрію в дистальних відділах ниркових канальців і через зміну тонуусу клубочкових артеріол.

Ангіотензин-II, підвищуючи фільтраційну функцію, спричиняє зростання проксимальної реабсорб-

ції іонів натрію. Для об'ємної регуляції має значення підвищення ангіотензином-II секреції альдостерону [5].

Важливі взаємодії та ефекти РААС відбуваються на тканинному і клітинному рівнях. Тканинні РААС є системами тривалого регулювання, що забезпечують стимульовальну дію на структуру і функції організму. Тонічна активність наростає поступово і залишається високою при нормалізації концентрації реніну і ангіотензину-II в плазмі крові [5]. РААС бере участь у регуляції фільтраційної функції нирок і ниркового кровообігу, а також регулює артеріальний тиск у клубочкових артеріолах і проникність клубочкового фільтра нефронів для молекул білка. Для регуляції секреції альдостерону найбільш суттєве значення має ангіотензин-II [19].

Останнім часом відкриті нові ефекти ангіотензину-II. Збільшення продукції ангіотензину-II і альдостерону призводить до відкладання сполучної тканини між серцевими м'язовими волокнами і підвищення щільності міокарда [6], при якій розвивається дилатація лівого шлуночка, клубочкова гіпертензія і симптоми хронічної серцевої недостатності, зменшується утворення первинної сечі та діурезу, збільшується протеїнурія, настає втрата електролітів [12, 13]. Для блокади плазмової РААС на тканинному рівні призначають інгібітори АПФ, які виявляють гіпотензивний і діуретичний ефекти [17, 20].

Таблиця 1

**ВПЛИВ БАГАТОРАЗОВОГО ВВЕДЕННЯ БЕНФУРАМУ НА ЕКСКРЕТОРНУ ФУНКЦІЮ НИРОК  
У ЩУРІВ ЗА УМОВ ЗАСТОСУВАННЯ ЕНАЛАПРИЛУ ( $M \pm m$ ;  $n = 10$ )**

Показники	Контроль	Бенфурам	Еналаприл	Бенфурам та еналаприл
Діурез, мл/2 год	3,19 ± 0,05	8,43 ± 0,17*	4,50 ± 0,08*	5,76 ± 0,19*
Концентрація креатиніну плазми, ммоль/л	68,47 ± 1,16	41,25 ± 3,14*	52,38 ± 1,18*	60,20 ± 2,74*/**
Швидкість клубочкової фільтрації, мкл/хв	364,25 ± 12,54	738,12 ± 71,12*	481,32 ± 21,52*	580,16 ± 35,21*
Реабсорбція води, мл	93,17 ± 0,31	95,13 ± 0,47*	98,12 ± 0,11*	94,68 ± 0,28*/**
Екскреція білка з сечею, мг/2 год	0,26 ± 0,02	0,09 ± 0,011*	0,07 ± 0,008*	0,22 ± 0,06*/**

Примітки: \* –  $p < 0,05$  порівняно з контролем; \*\* –  $p < 0,05$  порівняно з бенфурамом.

Знання механізмів регуляції водно-натрієвого балансу у фізіологічних та патологічних ситуаціях надзвичайно важливе для розробки методів раціональної фармакотерапії діуретичними препаратами [10, 15].

Діуретичні лікарські препарати (гідрохлортіазид, фуросемід, буфенокс, клопамід, етакринова кислота та ін.), окрім вираженої діуретичної дії, викликають ряд небажаних побічних ефектів [3, 14, 16, 18]. До негативних факторів, що обмежують антигіпертензивну дію і застосування петльових діуретиків, відносять їх стимулювальний вплив на РААС і симпатичну ниркову активність [5, 10].

Пошук нових лікарських засобів, що покращують функцію нирок, є актуальною проблемою сучасної експериментальної фармакології. Синтез модифікованих аналогів БАР природного походження є пріоритетним напрямком досліджень для вирішення цього питання. Протизапальна дія вперше синтезованих похідних 3-метилксантинів, нормалізація реологічних властивостей крові є важливими ланками профілактики порушень функції нирок.

Метою дослідження було вивчення впливу бенфураму на функцію нирок у щурів за умов пригнічення активності РААС інгібіторами АПФ.

#### МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

За результатами скринінгових досліджень була відібрана вперше синтезована сполука 7-бензоїлметил-8-(фурил-2)-метиламінотеофілін (під умовною назвою «Бенфурам»), яка виявила виражену діуретичну активність і має низькі параметри токсичності. Синтез речовини здійснено на кафедрі біологічної хімії Запорізького державного медичного університету під керівництвом доктора фармацевтичних наук, професора Романенко М. І.

Вивчення змін функції нирок за умов гіпергідратації (водне навантаження – 5 % від маси тіла тварин, воду кімнатної температури вводили у шлунок за допомогою зонду) проведено на білих щурах лінії Вістар різної статі з масою тіла 180-210 г по методу Є. Б. Берхіна [2]. Після об'ємної стимуляції щурів вміщували на 4 години до індивідуальних кліток, пристосованих до збору сечі. Контролем служили інтактні тварини, які перебували в аналогічних умовах. Функ-

цію нирок характеризували за допомогою аналізу зв'язку між діурезом і концентрацією креатиніну в сечі. Показники визначали як після одноразового, так і багаторазового (7, 14, 28 діб) введення бенфураму в дозі 30 мг/кг (ефективна доза). Інгібітор АПФ – еналаприл щоденно вводили в дозі 10 мг/кг щурам у шлунок через зонд на 1 % суспензії крохмалю протягом 4 днів до проведення досліду. Досліджували показники у сечі та плазмі крові тварин, що характеризують функцію нирок [9]. Для визначення даних показників у плазмі крові тварин виводили з досліду шляхом декапітації під легкою ефірною анестезією, кров відбирали в охолоджені пробірки (як стабілізатор використовували гепарин), центрифугували впродовж 20 хв при 3000 об/хв. Концентрацію іонів натрію і калію в сечі та плазмі крові визначали на полум'яному фотометрі ПАЖ-2 [7].

Дослідження виконане відповідно до основного плану науково-дослідних робіт (НДР) Харківської державної зооветеринарної академії та Національного фармацевтичного університету і є фрагментом НДР з проблеми «Отримання, фізико-хімічні властивості, біологічна дія і вивчення впливу ксенобіотиків на метаболічні процеси» (№ державної реєстрації 0198U007008).

Експериментальні дані обробляли загальноприйнятими методами варіаційної статистики з використанням програмного забезпечення версії Microsoft Office Excel 2003. Достовірність відмінностей між експериментальними групами оцінювали за допомогою t-критерію Стьюдента [8].

#### РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Аналіз одержаних даних (табл. 1) показує, що під впливом бенфураму водний діурез у щурів збільшився на 164,2 % ( $p < 0,01$ ), після введення еналаприлу відмічалось незначне посилення діурезу на 41,1 % ( $p < 0,05$ ).

Середні показники індукованого діурезу у групі тварин, яким вводили бенфурам у дозі 30 мг/кг на тлі пригнічення РААС інгібітором АПФ – еналаприлом (у дозі 10 мг/кг), були вищими за контроль на 80,6 % ( $p < 0,05$ ). Посилення екскреції сечі під дією бенфураму відбувається при зростанні ШКФ у 2,03 ра-

**ВПЛИВ БАГАТОРАЗОВОГО ВВЕДЕННЯ БЕНФУРАМУ НА ІОНОРЕГУЛЮВАЛЬНУ ФУНКЦІЮ НИРОК  
ЗА УМОВ ЗАСТОСУВАННЯ ЕНАЛАПРИЛУ ( $M \pm m$ ;  $n = 10$ )**

Показники	Контроль	Бенфурам	Еналаприл	Бенфурам+ еналаприл
Концентрація $Na^+$ в сечі, ммоль/л	$0,47 \pm 0,06$	$0,71 \pm 0,04^*$	$0,85 \pm 0,06^*$	$0,91 \pm 0,14^*$
Екскреція $Na^+$ , ммоль/2 год	$1,54 \pm 0,12$	$4,32 \pm 0,20^*$	$3,12 \pm 0,11^*$	$3,69 \pm 0,64^*/***$
Концентрація $K^+$ , ммоль/2 год	$3,82 \pm 0,18$	$6,76 \pm 0,50^*$	$6,12 \pm 0,31^*$	$6,42 \pm 0,24^*$
Екскреція $K^+$ , ммоль/2 год	$12,12 \pm 0,41$	$23,27 \pm 3,14^*$	$20,12 \pm 1,17^*$	$17,38 \pm 1,37^*$
Відносна реабсорбція $Na^+$ , %	$99,91 \pm 0,01$	$99,95 \pm 0,01^*$	$91,04 \pm 0,02^*$	$95,38 \pm 0,03^*$
Проксимальний транспорт $Na^+$ , ммоль/2 год	$4,12 \pm 0,21$	$9,87 \pm 1,24^*$	$11,21 \pm 0,29^*$	$10,58 \pm 0,84^*$
Дистальний транспорт $Na^+$ , ммоль/2 год	$382,64 \pm 6,59$	$584,67 \pm 6,79^*$	$397,16 \pm 4,84^{**}$	$402,11 \pm 4,56^{**}$

Примітки: \* –  $p < 0,05$  порівняно з контролем; \*\* –  $p < 0,05$  порівняно з бенфурамом; \*\*\* –  $p < 0,05$  порівняно з еналаприлом.

зи. Після введення еналаприлу спостерігали підвищення ШКФ в 1,32 рази ( $p < 0,05$ ) порівняно з контрольною групою.

При сумісному введенні бенфураму та еналаприлу ШКФ була нижчою на 21,4 % ( $p < 0,05$ ), ніж при застосуванні тільки бенфураму, але він перевищував дані контрольної групи на 59,3 % ( $p < 0,05$ ).

Креатинін – кінцевий продукт обміну білків, що утворюється в печінці і потім виділяється в кров. З організму креатинін виводиться нирками з сечею, тому він є важливим показником діяльності функції нирок [4].

При застосуванні бенфураму концентрація креатиніну у плазмі крові знижувалась на 39,8 % ( $p < 0,05$ ), а при використанні еналаприлу зменшувалась на 23,5 % ( $p < 0,05$ ). Введення комбінації бенфураму та еналаприлу викликало зниження концентрації креатиніну в плазмі крові на 12,1 % у порівнянні з контрольною групою щурів. Цей показник був на 27,7 % ( $p < 0,05$ ) вищим за результати експериментальних даних групи щурів, яким вводили бенфурам.

Реабсорбція води при комбінованому введенні бенфураму та еналаприлу вірогідно не відрізнялась від даних контролю, але була нижчою за показники щурів, які отримували окремо бенфурам або еналаприл. Крім аналізу екскреторної функції нирок було проведено дослідження іонорегулювальної функції нирок, а саме транспорт іонів натрію та калію у нефроні. Одержані результати вивчення багаторазового введення бенфураму (30 мг/кг) на транспорт іонів натрію та калію у нефроні за умов застосування еналаприлу наведені в табл. 2. Аналіз результатів свідчить, що при введенні бенфураму спостерігається зростання концентрації натрію в сечі на 51,1 % ( $p < 0,05$ ), при застосуванні еналаприлу – на 80,9 % ( $p < 0,05$ ), а при комбінації бенфураму і еналаприлу – на 93,6% ( $p < 0,05$ ) порівняно з контрольною групою.

Під впливом бенфураму і еналаприлу спостерігали збільшення екскреції іонів натрію з сечею на 180,5 % ( $p < 0,01$ ) і 102,6 % ( $p < 0,01$ ) відповідно. При одночасному комбінованому введенні бенфураму та еналаприлу екскреція іонів натрію збільшилась на

139,6 % ( $p < 0,01$ ) порівняно з контрольною групою. Відносна реабсорбція іонів натрію під впливом бенфураму була вірогідно нижчою за дані контролю та інших дослідних груп. Розрахунки реабсорбції іонів натрію у тварин, яким вводили бенфурам і еналаприл, свідчать про вірогідне зниження як проксимального (у 2,4 рази), так і дистального транспорту іонів натрію (в 1,52 рази) у порівнянні з контролем.

За умов пригнічення РААС при комбінованому застосуванні бенфураму в дозі 30 мг/кг та еналаприлу в дозі 10 мг/кг має місце збільшення об'єму виділеної сечі, що відбувається в основному за рахунок зниження реабсорбції води та посилення екскреції іонів натрію із сечею. Встановлено, що при окремому застосуванні бенфурам викликав зростання інтенсивності проксимального і дистального, а еналаприл – проксимального транспорту іонів натрію.

#### ВИСНОВКИ

1. Під впливом бенфураму концентрація креатиніну у плазмі крові знижувалась на 60,2 %, екскреція сечі збільшилась на 164,2 %, ШКФ зростає у 2,03 рази, а після введення еналаприлу концентрація креатиніну у плазмі зменшилась на 23,5 %, діурез посилюється на 41,1 % та підвищилась ШКФ в 1,32 рази.
2. При комбінованому застосуванні бенфураму та еналаприлу при пригніченні РААС збільшився об'єм виділеної сечі за рахунок зниження реабсорбції води та посилення екскреції іонів натрію із сечею на 180,5 % і 102,6 % відповідно.
3. При окремому застосуванні бенфурам зменшував транспорт іонів натрію в проксимальному відділі у 2,4 рази і дистальному – в 1,52 рази у порівнянні з контролем, в той час як еналаприл зменшував тільки в проксимальному відділі.

#### ПЕРЕЛІК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ ІНФОРМАЦІЇ

1. Алейникова Т. Л. Биохимия / Т. Л. Алейникова, Д. В. Авдеева, Л. Е. Андрианова. – М.: ГОЭТАР-Медиа, 2006. – 784 с.

2. Берхин Е. Б. Методы изучения действия новых химических соединений на функцию почек // Хим.-фарм. журн. – 1977. – Т. 11, № 5. – С. 3-11.
3. Брюханов В. М., Зверев Я. Ф. Побочные эффекты современных диуретиков. – Новосибирск, 2000. – 242 с.
4. Глезер Г. А. Диуретики: [руководство для врачей]. – М.: Интербук-бизнес, 1993. – 352 с.
5. Гонський Я. І. Біохімія людини / Я. І. Гонський, Т. П. Максимчук, М. І. Калинський / За ред. Я. І. Гонського. – Тернопіль: Укрмедкнига, 2002. – С. 507-595.
6. Довгань Р. С. Вплив біпролу на ультраструктуру міокарда спонтанно гіпертензивних щурів / Р. С. Довгань, Л. О. Стеченко, І. С. Чекман // Ліки і життя: тези доп. міжнар. мед.-фарм. конгр., 6-9 лютого 2007 року, м. Київ. – К., 2007. – С. 43.
7. Доклінічні дослідження лікарських засобів / За ред. О. В. Стефанова. – К.: ВД «Авіценна», 2001. – 528 с.
8. Лапач С. Н. Статистические методы в медико-биологических исследованиях с использованием EXCEL / С. Н. Лапач, А. В. Чубенко, П. Н. Бабич. – К.: Морион, 2000. – 320 с.
9. Магальяс В. М. Сучасні методики експериментальних та клінічних досліджень центральної науково-дослідної лабораторії Буковинської державної медичної академії: [навч.-метод. посіб.] / В. М. Магальяс, А. О. Міхеев, Ю. Є. Роговий. – Чернівці: БДМА, 2001. – 42 с.
10. Машковский М. Д. Лекарственные средства / М. Д. Машковский. 15-е изд., перераб., испр. и доп. – М.: РИА «Новая волна», 2008. – 1206 с.
11. Наточин Ю. В. Клиническая и молекулярная физиология осморегулирующей функции почек (К 200-летию со дня рождения Ф. Г. Я. Генле) / Ю. В. Наточин // Клин. нефрол. – 2009. – № 4. – С. 25-31.
12. Наточин Ю. В. Физиология человека: почка / Ю. В. Наточин // Физиол. человека. – 2010. – Т. 36, № 5. – С. 9-18.
13. Несукай Е. Г. Применение петлевых диуретиков в лечении сердечной недостаточности / Е. Г. Несукай // Терапия. Укр. мед. вісник. – 2013. – № 1 (76). – С. 44-46.
14. Побочное действие лекарств / [С. М. Дроговоз, А. П. Гудзенко, Я. А. Бутко та ін.]. – Х.: «СИМ», 2010. – 480 с.
15. Чазов Е. И., Беленков Ю. Н., Борисова Е. О. и др. Рациональная фармакотерапия сердечно-сосудистых заболеваний: [руководство для практикующих врачей] / Под общ. ред. Е. И. Чазова. – М.: Литтера, 2005. – 972 с.
16. Штрыголь С. Ю. Побочное действие диуретиков // Провизор. – 2003. – № 19. – С. 30-33.
17. Штрыголь С. Ю. Ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента в лечении сердечной недостаточности / С. Ю. Штрыголь // Провизор. – 2005. – № 16. – С. 15-19.
18. Assadi F. Diagnosis of hypokalemia: a problem-solving approach to clinical cases / F. Assadi, // J. Iran Kidney Dis. – 2008. – Jul. 2 (3). – P. 115-122.
19. 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.
20. Verdecchia P. Long-term effects of losartan and enalapril, alone or with a diuretic, on ambulatory blood pressure and cardiac performance in hypertension: a case-control study / P. Verdecchia, G. Schillaci, G. P. Reboldi // Blood Press Monit. – 2000. – Vol. 3, № 5. – P. 187-193.



**УДК 615.011:547.857.4****В. И. Корниенко, Б. А. Самура****ВЛИЯНИЕ БЕНФУРАМА НА ФУНКЦИЮ ПОЧЕК ПРИ УГНЕТЕНИИ ДЕЯТЕЛЬНОСТИ  
РЕНИН-АНГИОТЕНЗИН-АЛЬДОСТЕРОНОВОЙ СИСТЕМЫ**

Проведено исследование влияния бенфурама на деятельность почек в условиях угнетения активности ренин-ангиотензин-альдостероновой системы. Установлено, что под воздействием бенфурама водный диурез у крыс повысился на 164,2 %. Усиление экскреции мочи под действием бенфурама происходит при повышении СКФ в 2,03 раза. Концентрация креатинина в плазме крови снижалась на 60,2 %, а при использовании эналаприла уменьшилась на 23,5 %. После введения эналаприла наблюдали повышение СКФ в 1,32 раза по сравнению с контрольной группой. В условиях угнетения активности РААС под воздействием бенфурама и эналаприла наблюдали увеличение экскреции ионов натрия с мочой на 180,5 % и 102,6 %, соответственно. Бенфурам уменьшал проксимальный транспорт ионов натрия в 2,4 раза, а дистальный – в 1,52 раза по сравнению с контролем. Эналаприл уменьшал транспорт ионов натрия только в проксимальном отделе нефронов почек.

**Ключевые слова:** бенфурам; эналаприл; экскреция мочи; реабсорбция натрия и воды; креатинин; скорость клубочковой фильтрации

**UDC 615.011:547.857.4****V. I. Kornienko, B. A. Samura****INFLUENCE OF BENFURAM ON KIDNEY FUNCTION AGAINST THE BACKGROUND OF RENIN-ANGIOTENSIN-  
ALDOSTERONE SYSTEM**

The influence of benfuran on kidney function against the background of renin-angiotensin-aldosterone system suppression has been studied. It has been established that under the influence of benfuran diuresis in a water-load test increases in 164.2 %. Increase in urine excretion under the influence of benfuran occurs due to the augmentation in glomerular filtration rate by 2.03 times. Plasma creatinine content decreases in 60.2 %, while against the background of enalapril it decreased in 23.5 %. After enalapril administration augmentation in glomerular filtration rate by 1.32 times is observed. Under the conditions of suppression of renin-angiotensin-aldosterone system increase in sodium excretion in 180.5 % and 102.6 % is observed against the background of benfuran and enalapril respectively. Benfuran reduces proximal sodium transport by 2.4 times and distal sodium transport – by 1.52 times compared with control values. Enalapril decreased transport of sodium ions only in proximal part of nephrons.

**Key words:** benfuran; enalapril; urine excretion; sodium and water reabsorption; creatinine; glomerular filtration rate

*Адреса для листування:*

62341, Харківська обл., Дергачівський район,  
п. Мала Данилівка, вул. Академічна, 1.  
E-mail: kornienko-valentina1966@mail.ru.  
Харківська державна зооветеринарна академія

Надійшла до редакції 06.06.2014 р.