

© В.М.Брюханов, И.В.Смирнов, А.А.Бондарев, Я.Ф.Зверев, 2010
УДК 615.254+613.38]-092.4

В.М. Брюханов¹, И.В. Смирнов¹, А.А. Бондарев¹, Я.Ф. Зверев¹

ДИУРЕТИЧЕСКАЯ АКТИВНОСТЬ ФУРОСЕМИДА У КРЫС НА ФОНЕ ПРИМЕНЕНИЯ ЛЕЧЕБНО-СТОЛОВЫХ МИНЕРАЛЬНЫХ ВОД С РАЗЛИЧНОЙ КИСЛОТНОСТЬЮ

V.M. Bryukhanov, I.V. Smirnov, A.A. Bondarev. Ya.F. Zverev

FUROSEMIDE DIURETIC ACTIVITY IN RATS ON THE BACKGROUND OF MEDICINAL DRINKING MINERAL WATERS WITH DIFFERENT ACIDITY INTAKE

¹Кафедра фармакологии Алтайского государственного медицинского университета, г. Барнаул, Россия

РЕФЕРАТ

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ. Изучение влияния минеральных вод Эссентуки №17 и Эссентуки №20 на диуретическую активность фуросемида у крыс. **МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ.** Исследования проведены на крысах-самцах Wistar, которых содержали на стандартной диете. На протяжении двух недель животные I группы в качестве питья получали водопроводную воду, II группы – щелочную минеральную воду Эссентуки №17, III группы – слабокислую минеральную воду Эссентуки №20. Однократно фуросемид вводили подкожно в дозе 10 мг/кг, длительно – 5 дней по 5 мг/кг. Производили измерения pH мочи, суточного диуреза, экскреции с мочой натрия и калия. **РЕЗУЛЬТАТЫ.** Данные pH-метрии до начала эксперимента во всех трех группах показали значение $7,2 \pm 0,2$. После указанного двухнедельного питьевого режима в I и III группах достоверных изменений в значении pH мочи не было обнаружено. Во II группе, получавшей минеральную воду Эссентуки №17, pH мочи повысился до 8,0. Различий в величине мочегонного эффекта фуросемида у животных всех трех групп выявлено не было. **ЗАКЛЮЧЕНИЕ.** Полученные результаты позволяют сделать вывод о том, что диуретическая и салуретическая активность фуросемида не изменяется на фоне применения лечебно-столовых минеральных вод Эссентуки №17 и Эссентуки №20. По-видимому, вызываемые ими сдвиги кислотно-основного состава мочи крыс недостаточны для значимого изменения соотношения между ионной и молекулярной формами фуросемида, а значит – для соответствующего изменения активности диуретика.

Ключевые слова: минеральные воды, pH мочи, фуросемид.

ABSTRACT

THE AIM. To evaluate the influence of mineral water Essentuki №17 and Essentuki №20 on the diuretic activity of furosemide in rats. **MATERIALS AND METHODS.** Studies conducted on male rats Wistar, which were maintained on a standard diet. For two weeks, the animals in group I received as drinking tap water, II group – alkaline mineral water Essentuki №17, III group – slightly acid mineral water Essentuki №20. Once furosemide was administered subcutaneously at a dose of 10 mg / kg, for a duration of 5 days to 5 mg / kg. The measurement of pH of urine, daily diuresis, urinary excretion of sodium and potassium was performed. **RESULTS.** These pH-metry before the experiment in all three groups showed the value of $7,2 \pm 0,2$. After two-week drinking water treatment in groups I and III, significant changes in pH of urine were found. In Group II with mineral water Essentuki №17, urine pH increased to 8.0. Difference in magnitude of the diuretic effect of furosemide in animals of all three groups was not identified. **CONCLUSION.** These results suggest that diuretic and saluretic activity of furosemide does not change during treatment with therapeutic mineral waters Essentuki №17 and Essentuki №20. Apparently, they cause changes of acid-base composition of the urine of rats are not sufficient for significant changing balance between ionic and molecular forms of furosemide, and therefore – for the corresponding changes in activity of the diuretic.

Key words: mineral water, pH of urine, furosemide.

ВВЕДЕНИЕ

Ранее нами было показано, что диуретическая активность фуросемида существенно зависит от значения pH мочи в почечных канальцах [1]. Учитывая

это обстоятельство и то, что кислотно-основной состав мочи человека существенно зависит от характера питания и от функционального состояния почек, возникло предположение о том, что применение лечебно-столовых минеральных вод может повлиять на активность фуросемида, изменив величину pH первичной мочи в почечных канальцах.

Смирнов И.В. 656038, г. Барнаул, пр. Ленина, 40, Алтайский государственный медицинский университет, кафедра фармакогнозии и ботаники, тел. (3852) 260829, e-mail: ivan.vl.smirnov@gmail.com

Поэтому было решено изучить влияние широко применяемых лечебно-столовых минеральных вод Эссентуки №17 и Эссентуки №20 на диуретическую активность фуросемида в эксперименте на крысах. Выбор был обусловлен тем, что, как известно, первая минеральная вода является щелочной, а вторая – слабокислой [2–4].

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Эксперименты проведены в осенний период на крысах-самцах Wistar массой 220–250 г, которых содержали на стандартной диете в естественном световом режиме. Животные находились в индивидуальных клетках, приспособленных для сбора мочи. В исходном периоде, который продолжался 14 дней, крысы I группы (n=12) в качестве питья получали водопроводную воду, II группы (n=12) – минеральную воду Эссентуки №17, III группы (n=12) – минеральную воду Эссентуки №20. До начала и по ходу эксперимента во всех группах измеряли рН мочи. Перед применением диуретика всем крысам подкожно вводили 1 мл физиологического раствора и измеряли суточные показатели мочеотделения, а также экскреции ионов натрия и калия. На следующий день животным всех трех групп вводили подкожно фуросемид в дозе 10 мг/кг, а затем на протяжении 5 дней ежедневно по 5 мг/кг. Ежедневно собирали мочу и исследовали показатели функции почек. Ионы натрия и калия определяли методом пламенной фотометрии на фотометре ПАЖ-3. Определение рН проводили с помощью иономера И-130. Исследования на животных проводили в соответствии с Правилами проведения работ с использованием экспериментальных животных (приказ МЗ

Мочегонная активность фуросемида на фоне применения минеральных вод

Показатели функции почек	Контрольное введение 1 мл 0,9% р-ра NaCl	Введение 5 мг/кг фуросемида				
		1-й день	2-й день	3-й день	4-й день	5-й день
I группа (водопроводная вода)						
Диурез, мл/сут	7,7±1,23	21,2±2,51	22,0±2,62	24,7±3,00	23,8±1,91	22,9±2,83
Экскреция натрия, мкмоль/сут	33±8,4	1072±148,6	316±34,1	377±57,9	381±43,1	400±44,4
Экскреция калия, мкмоль/сут	130±19,2	675±58,4	559±68,1	577±53,6	418±27,3	380±25,7
II группа (минеральная вода Эссентуки №17)						
Диурез, мл/сут	7,7±1,28	25,3±3,55	24,0±2,16	28,1±1,86	23,5±2,34	21,2±1,31
Экскреция натрия, мкмоль/сут	2073±424,5	3801±399,8	3565±279,3	5854±314,2	4129±290,5	3472±309,3
Экскреция калия, мкмоль/сут	95±22,7	504,8±107,37	723±48,5	459±46,0	389±28,3	400±98,5
III группа (минеральная вода Эссентуки №20)						
Диурез, мл/сут	5,3±1,23	20,8±1,93	18,9±1,34	17,7±2,10	19,4±1,79	20,6±2,31
Экскреция натрия, мкмоль/сут	97±16,7	1068±95,8	642±42,8	553±64,6	289±36,5	237±20,6
Экскреция калия, мкмоль/сут	100±15,7	482±34,0	680±44,9	689±55,7	672±45,7	447±35,2

Примечание. Все показатели после введения фуросемида достоверно превосходят результаты контрольного введения.

СССР №75 от 12.08.1987 г.) и Федеральным законом РФ «О защите животных от жестокого обращения» от 01.01.1997 года. Результаты обрабатывали методом вариационных рядов с помощью параметрического t-критерия Стьюдента. Анализ данных выполнен с использованием программы Biostat для Windows.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Данные рН-метрии до начала эксперимента во всех трех группах показали значение водородного показателя $7,2 \pm 0,2$. После двухнедельного применения водопроводной воды и минеральной воды Эссендуки №20 (группы I и III) достоверных изменений величины рН мочи не было обнаружено. Во II группе, получавшей минеральную воду Эссендуки №17, значение рН мочи увеличилось с 7,2 до 8,0.

Результаты исследования активности фуросемида во всех трех группах представлены в таблице (таблица).

Из таблицы видно, что у всех животных фуросемид вызывал мощный диуретический, натрийуретический и калийуретический эффект. Правда, абсолютные величины экскреции натрия в группе II, получавшей щелочную минеральную воду Эссендуки №17, были значительно выше, чем в других группах. Это не вызывает удивления, поскольку объясняется изначально высоким содержанием натрия в этой минеральной воде. Это обеспечило высокое насыщение организма крыс II группы натрием, что и обусловило его более значимую экскрецию в исходном периоде, как и более мощную натрийуретическую реакцию на введение фуросемида. Других отличий между группами в ответ на применение фуросемида зафиксировано не было.

ОБСУЖДЕНИЕ

Проведенное нами исследование показало, что использование слабокислой минеральной воды Эссендуки №20 не изменило рН мочи и соответственно не повлияло на величину диуретического эффекта фуросемида. Применение же щелочной минеральной воды Эссендуки №17 также не изменило диуретическую активность фуросемида, хотя рН мочи несколько возрос. Мы полагаем, что это отнюдь не противоречит данным, полученным нами ранее, относительно вклада рН первичной мочи в обеспечение эффекта изучаемого диуретика.

Проведенные нами эксперименты выявили значительное увеличение активности препарата при снижении рН мочи ниже 6,6. При этом диуретический эффект увеличивался более чем вдвое по

сравнению с таковым при контрольной величине рН 7,2. В то же время, в диапазоне рН между 6,6 и 8,0 эффект фуросемида не изменялся, а при дальнейшем повышении рН активность диуретика снижалась [5]. Дополнительные исследования позволили предположить, что эти различия связаны с изменением доли молекулярной формы фуросемида в просвете канальца при варьировании рН мочи. Так, показано, что активной формой диуретика, блокирующей транспорт ионов в просвете почечных канальцев, является молекулярная. Ее константа равновесия составляет $K=8,61 \cdot 10^8$ при температуре 37°C [6]. Ионизированная же часть фуросемида окружена сольватной оболочкой из молекул воды и не может образовывать прочные водородные связи с белками-мишенями, так что константа равновесия этого взаимодействия равна всего $K=5,1 \cdot 10^3$. Доля молекулярной формы препарата при рН 6,6 составляет 4,5 (т.е. в 4,5 раза больше, чем при контрольном значении рН 7,2) и существенно возрастает с повышением кислотности мочи. При значении рН 5,6 доля активной формы равна уже 25, тогда как при значении рН 8,7 эта доля составляет всего 0,4. В эксперименте с изменением водородного показателя мочи крыс было также показано, что между долей молекулярной формы препарата и его диуретической активностью существует прямая зависимость. Поэтому применение фуросемида на фоне приема веществ, подкисляющих мочу, сопровождается существенным увеличением его активности в эксперименте на крысах [7]. Учитывая вышеизложенное, не вызывает удивления то, что небольшое увеличение рН с 7,2 до 8,0, которое мы наблюдали при применении щелочной минеральной воды, не смогло повлиять на диуретическую активность фуросемида.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, полученные результаты позволяют сделать вывод о том, что диуретическая и салуретическая активность фуросемида не изменяется на фоне применения лечебно-столовых минеральных вод Эссендуки №17 и Эссендуки №20. По-видимому, вызываемые ими сдвиги кислотно-основного состава мочи крыс недостаточны для значимого изменения соотношения между ионной и молекулярной формами фуросемида, а значит – для соответствующего изменения активности диуретика.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Брюханов ВМ, Смирнов ИВ, Бондарев АА, Бакало СА, Удут ВВ. Диуретическая активность фуросемида на фоне

применения аскорбиновой кислоты. Создание новых лекарственных препаратов: Материалы конференции. Под ред. Е.Д. Гольдберга. – Томск: Из-во Том. ун-та, 2007; 74-75

2. Джиоев ИГ. Экспериментально-клинический анализ механизмов действия минеральной воды «Тиб-2» на функции почек. Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. Ростов-на-Дону, 2004; 24

3. Карпухин МВ, Ли АА, Гусев МЕ. *Восстановительная терапия урологических и андрологических больных на курортах Европы*. М., 2003; 144

4. Coen G, Sardella D, Barbera G et al. Urinary composition and lithogenic risk in normal subjects following oligomineral versus bicarbonate-alkaline high calcium mineral water intake. *J Urol Int* 2001; 67 (1): 49-53

5. Бондарев АА, Смирнов ИВ. Оценка энергии взаимодействия некоторых функциональных групп лекарственных веществ с белковыми молекулами в водной среде. *Известия ТПУ* 2006; 309 (4): 101-104

6. Смирнов ИВ, Брюханов ВМ, Бондарев АА и др. О роли карбоксильной группы в молекуле фуросемида. *Психофармакология и биологическая наркология* 2007; (7): 1876

7. Брюханов ВМ, Смирнов ИВ, Бондарев АА и др. Экспериментальное и теоретическое изучение механизма диуретической активности фуросемида. *Психофармакология и биологическая наркология* 2007; (7): 1953

Поступила в редакцию 12.01.2010 г.

Принята в печать 02.06.2010 г.