

**АНАЛИЗ ВЛИЯНИЯ ЭУФИЛЛИНА, ДИАКАРБА И АПО-ТРИАЗИДА
НА ВЫДЕЛИТЕЛЬНУЮ ФУНКЦИЮ ПОЧЕК В НОРМЕ
И НА ФОНЕ ГРАВИТАЦИОННОГО ВОЗДЕЙСТВИЯ**

Зайцева Е.Н.

*ГБОУ ВПО «Самарский государственный медицинский университет» Минздрава России,
443099, Самара, ул. Чапаевская, д. 89, (846) 260-33-67, 13zen31@mail.ru*

Резюме. Целью исследования был поиск наиболее эффективной комбинации диуретика и гравитационного воздействия, стимулирующей экскреторную функцию почек. Скринингу подверглись представители различных по механизму действия групп мочегонных средств эуфиллин, диакарб, апо-триазид. Анализ проводился с применением разработанной на кафедре фармакологии Самарского государственного медицинского университета оригинальной методики стимуляции выделительной функции почек с использованием центрифуги ультракороткого радиуса с расположенными на ней изогнутыми клетками-пеналами для животных с целью максимального удаления от центра почечной области. Режим гравитационного воздействия 3g в направлении вектора центробежного ускорения к почкам животного был избран рабочим, в связи с тем, что вызывал наибольшее увеличение экскреторной функции почек. В результате экспериментов было установлено, что влияние гравитационного фактора существенно увеличивает фармакологический эффект диуретиков, оказывая стимулирующее влияние на выделительную функцию почек. Диуретическая активность мочегонных препаратов на фоне гравитационного воздействия убывала в ряду: эуфиллин, апо-триазид, диакарб.

Ключевые слова: эуфиллин; диакарб; апо-триазид; диуретики; крысы; экскреторная функция почек, гравитационное воздействие.

**ANALYSIS OF THE IMPACT OF EUPHYLLIN, DIACARB AND APO-TRIAZIDE
THE EXCRETORY KIDNEY FUNCTION IS NORMAL AND THE BACKGROUND
GRAVITATIONAL EFFECTS**

Zaytseva E.N.

*State budgetary educational institution of higher professional education «Samara state medical University», Ministry of health of Russia, 443099, Samara, Chapayevskaya street, the house 89,
(846) 260-33-67, 13zen31@mail.ru*

Abstract. The aim of the research was to find the most effective combination diuretic and gravitational effects, stimulating the excretory function of the kidneys. Screening were representatives of different mechanism of action groups diuretics euphyllin, diacarb, apo-triazide. The analysis was conducted with the use of developed at the Department of pharmacology of the Samara state medical University of original methods for stimulation of renal excretory function using a centrifuge ultrashort radius located on it curved cells-liners for animals with the purpose of maximum remove from the centre renal region. Mode of gravitational interaction 3g in the direction of the vector of centrifugal acceleration to the kidneys animal was elected to the workers, due to the fact that caused the greatest increase excretory kidney function. As a result of experiments it was found that the effect of gravitational factor significantly increases the pharmacological effect of diuretics, has a stimulating effect on the excretory function of the kidneys. Diuretic activity of diuretic drugs on the background of gravitational interaction decays in the series: euphyllin, diacarb, apo-triazide.

Keywords: euphyllin; diacarb; apo-triazide; rats; diuretics; excretory function of the kidneys; gravitational factor.

Введение

Диуретики широко применяются для лечения заболеваний органов сердечно-сосудистой, мочевыделительной, дыхательной и других систем [3]. Трудно переоценить также значение данной фармакологической группы препаратов в лечении таких острых состояний, как отек мозга, легких, отравление организма различными токсикантами [4].

Кроме того, в настоящее время активно внедряется лечение заболеваний опорно-двигательного аппарата и заболеваний крови при помощи гравитационного воздей-

ствия [5]. В более ранних исследованиях нами было доказано, что изолированное гравитационное воздействие оказывает как стимулирующее, так и угнетающее влияние на почечную экскрецию воды, электролитов и креатинина. Были определены наиболее эффективные режимы гравитационного воздействия, стимулирующие выделительную функцию почек. Оптимальным был признан режим гравитационного воздействия 3g в направлении вектора центробежного ускорения к почкам животного [6].

Особого внимания заслуживает влияние комбинированного воздействия диуретиков и гравитационного фактора на экскреторную функцию почек. Для анализа было взято несколько диуретиков, различных по силе и механизму действия. Так, эуфиллин относится к группе слабых диуретиков, незначительно увеличивающих диурез за счет стимуляции клубочковой фильтрации. Диакарб также сравнительно слабый диуретик, в свою очередь, является ингибитором фермента карбоангидразы и влияет на процессы реабсорбции натрия в проксимальных канальцах нефрона. И, наконец, апо-триазид – это комбинированный диуретический препарат, состоящий из сильного компонента гипотиазида (снижающего процессы реабсорбции в начальном отделе дистального канальца нефрона) и слабого – триамтерена (калийсберегающего диуретика, действующего в конечном отделе дистального канальца нефрона) [7].

Цель исследования: провести сравнительный анализ влияния диуретиков на экскреторную функцию почек в норме и при воздействии гравитационного фактора.

Материалы и методы

План исследования. Первым этапом был выполнен ряд хронических экспериментов по изучению влияния диуретиков на экскреторную функцию почек. За день до опыта крысы получали при помощи специального внутрижелудочного зонда водную нагрузку в объеме 3% от массы тела животного [8]. В день эксперимента формировалось 5 экспериментальных групп животных: 2 контрольные и 3 опытные:

- животные 2-ух контрольных групп повторно получали 3% водную нагрузку;
- животные первой опытной группы подкожно раствор эуфиллина в дозе 35 мг/кг веса животного на фоне 3% водной нагрузки;
- животные второй опытной группы диакарб в дозе 35 мг/кг веса животного на фоне 3% водной нагрузки;
- животные третьей опытной группы апо-триазид (гипотиазид в дозе 3,5 мг/кг и триамтерен в дозе 7 мг/кг) на фоне 3% водной нагрузки.

Животные помещались в обменные клетки на сутки, собранная моча анализировалась и подвергалась исследованию. Определялась экскреция воды, регистрировалась кон-

центрация натрия, калия и креатинина.

Вторым этапом проводились исследования с использованием центрифуги ультракороткого радиуса с закрепленными на ней изогнутыми клетками-пеналами для животных [9, 10]. Гравитационное воздействие производили с применением рабочего режима 3g в направлении вектора центробежного ускорения к почкам животного. Формировали шесть экспериментальных групп:

- подкожное введение эуфиллина в дозе 35 мг/кг на фоне внутрижелудочного введения 5% водной нагрузки (1-я контрольная группа);
- подкожное введение эуфиллина в дозе 35 мг/кг на фоне внутрижелудочного введения 5% водной нагрузки и гравитационное воздействие 3g в течение 10 мин (1-я опытная группа);
- внутрижелудочное введение диакарба в дозе 35 мг/кг на фоне 5% водной нагрузки (2-я контрольная группа);
- внутрижелудочное введение диакарба в дозе 35 мг/кг на фоне 5% водной нагрузки и гравитационное воздействие 3g в течение 10 мин (2-я опытная группа);
- внутрижелудочное введение апо-триазида (гипотиазид в дозе 3,5 мг/кг и триамтерен в дозе 7 мг/кг) на фоне 5% водной нагрузки (3-я контрольная группа);
- внутрижелудочное введение апо-триазида (гипотиазид в дозе 3,5 мг/кг и триамтерен в дозе 7 мг/кг) на фоне 5% водной нагрузки и гравитационное воздействие 3g в течение 10 мин (3-я опытная группа).

Животные на сутки помещались в обменные клетки для сбора мочи. В ходе эксперимента определялся почасовой (1-й ч, 2-й ч, 3-й ч, 21 ч) диурез, натрийурез, калийурез и креатининуризм.

Животные. Опыты выполнены на белых беспородных крысах обоего пола массой 180-220 г. Животные содержались в виварии на обычном рационе при свободном доступе к воде. Всего было поставлено 290 опытов, из них 50 хронических экспериментов по изучению выделительной функции почек и 240 экспериментов с использованием центрифуги ультракороткого радиуса. По экспериментальным группам животных распределяли методом жеребьевки.

Лекарственные средства. Исследуемые препараты вводили в дозах в 10 раз превышающих терапевтическую дозу, рекомендуемую для людей, так как грызуны обладают пониженной чувствительностью к некоторым лекарственным средствам, в том числе диуретикам.

Эуфиллин (ОАО «Фармстандарт», Россия) вводили подкожно в дозе 35 мг/кг, па-

параллельно крысам давалась внутрижелудочно водная нагрузка 5% от веса животного.

Диакарб («Polpharma», Польша) вводили внутрижелудочно в дозе 35 мг/кг, предварительно растворив в питьевой воде, конечный объем вводимой жидкости составлял 5% от массы тела животного.

Комбинированный препарат апо-триазид («Apotex inc.», Канада) вводили внутрижелудочно (гипотиазид в дозе 3,5 мг/кг и триамтерен в дозе 7 мг/кг), предварительно растворив в питьевой воде, конечный объем вводимой жидкости составлял 5% от массы тела животного.

Методы анализа. В ходе эксперимента определялся диурез, натрийурез и калийурез методом пламенной фотометрии на ПАЖ-1, креатининурез фотоэлектроколориметрически на КФК-3.

Статистическая обработка результатов исследования. Результаты обрабатывались статистически при помощи программ Microsoft Excel 2000 «Пакет анализа» и Statistica 7,0 по критерию Манна Уитни.

Результаты

В результате первого этапа экспериментов было выявлено, что подкожное введение эуфиллина в дозе 35 мг/кг опытными животными на фоне 3% водной нагрузки за 24 ч эксперимента достоверно изолированно снижало почечную экскрецию калия (на 50%, $p=0,001$) относительно показателей контрольной группы, экскреция воды, натрия и креатинина не имела достоверных отличий от контрольных значений (табл. 1).

Таблица 1. Влияние эуфиллина в дозе 35 мг/кг на суточную экскреторную функцию почек интактных крыс ($M \pm m$, $n=10$)

Показатели	Контроль	Эуфиллин
Диурез, мл/сут	$2,47 \pm 0,22$	$2,42 \pm 0,14$
Экскреция натрия, мкмоль/сут	$416,81 \pm 41,83$	$412,69 \pm 43,95$
Экскреция калия, мкмоль/сут	$155,55 \pm 18,74$	$77,19 \pm 9,11^{**}$
Экскреция креатинина, мг/сут	$3,19 \pm 0,38$	$3,18 \pm 0,19$

Примечание: здесь и далее ** - $p \leq 0,01$.

Однако внутрижелудочное введение диакарба в дозе 35 мг/кг привело к достоверному увеличению показателей суточного диуреза (на 23%, $p=0,023$) и натрийуреза (на 29%, $p=0,048$) в опытной группе относительно контроля; показатели калийуреза и креатининуреза изменялись недостоверно (табл. 2).

Таблица 2. Влияние диакарба в дозе 35 мг/кг на суточную экскреторную функцию почек интактных крыс ($M \pm m$, $n=10$)

Показатели	Контроль	Диакарб
Диурез, мл/сут	2,23±0,14	2,75±0,15 *
Экскреция натрия, мкмоль/сут	339,51±30,24	439,18±35,83 *
Экскреция калия, мкмоль/сут	95,56±9,67	123,36±11,38
Экскреция креатинина, мг/сут	2,57±0,19	2,85±0,29

Примечание: здесь и далее * - $p \leq 0,05$.

В тоже время апо-тиазид, введенный внутривенно на фоне водной нагрузки, привел к более значительному росту показателей почечной экскреции воды и натрия (на 29%, $p=0,011$ и 40%, $p=0,007$ соответственно) за 24 ч опытного периода (табл. 3).

Таблица 3. Влияние апо-тиазида (гипотиазид в дозе 3,5 мг/кг + триамтерен в дозе 7 мг/кг) на суточную экскреторную функцию почек интактных крыс ($M \pm m$, $n=10$)

Показатели	Контроль	Апо-тиазид
Диурез, мл/сут	2,47±0,22	3,19±0,13 *
Экскреция натрия, мкмоль/сут	416,81±41,83	584,06±36,08 **
Экскреция калия, мкмоль/сут	155,55±18,74	193,63±16,50
Экскреция креатинина, мг/сут	3,19±0,38	2,75±0,38

В ходе второго этапа экспериментов с использованием центрифуги ультракороткого радиуса было установлено, что на фоне применения эуфиллина в дозе 35 мг/кг в комбинации с гравитационным воздействием 3g в направлении вектора центробежного ускорения к почкам животного диурез изменялся следующим образом: достоверно возрастал - во 2-й ч с $0,55 \pm 0,09$ мл/ч в контроле до $0,97 \pm 0,09$ мл/ч в опыте ($p=0,003$), в 3-й ч с $0,41 \pm 0,05$ мл/ч до $0,64 \pm 0,06$ мл/ч ($p=0,006$) и за 21 ч с $0,30 \pm 0,03$ мл/21 ч до $0,90 \pm 0,08$ мл/21 ч ($p=0,000$) (рис. 1). Параллельно с ростом диуреза в опытной группе неуклонно возрастала экскреция натрия начиная со 2-го ч до конца эксперимента: во 2-й ч с $55,27 \pm 7,77$ мкмоль/ч до $80,36 \pm 8,56$ мкмоль/ч ($p=0,044$), в 3-й ч с $21,81 \pm 4,17$ мкмоль/ч до $52,09 \pm 7,59$ мкмоль/ч ($p=0,003$) и за 21 ч с $82,70 \pm 7,33$ мкмоль/21 ч до $215,12 \pm 22,30$ мкмоль/21 ч ($p=0,000$). Выведение почками с мочой калия в 1-й ч опытного периода у животных, подвергшихся воздействию эуфиллина и гравитационного фактора, снижалось со $114,99 \pm 9,98$ мкмоль/ч до $47,13 \pm 7,95$ мкмоль/ч ($p=0,000$) по отношению к контролю, а начиная с 3-го ч возрастало с $37,01 \pm 6,12$ мкмоль/ч до $59,81 \pm 7,69$ мкмоль/ч ($p=0,032$), за 21 ч исследования показатель возрос с $41,21 \pm 5,48$ мкмоль/21 ч до $117,32 \pm 12,66$ мкмоль/21 ч ($p=0,000$). Креатининурия при этом увеличивалась за 3-й ч эксперимента с $0,96 \pm 0,14$ мг/ч до $1,62 \pm 0,25$ мг/ч ($p=0,031$), за 21 ч – с $2,18 \pm 0,24$ мг/ч до $6,90 \pm 0,73$ мг/21 ч ($p=0,000$).

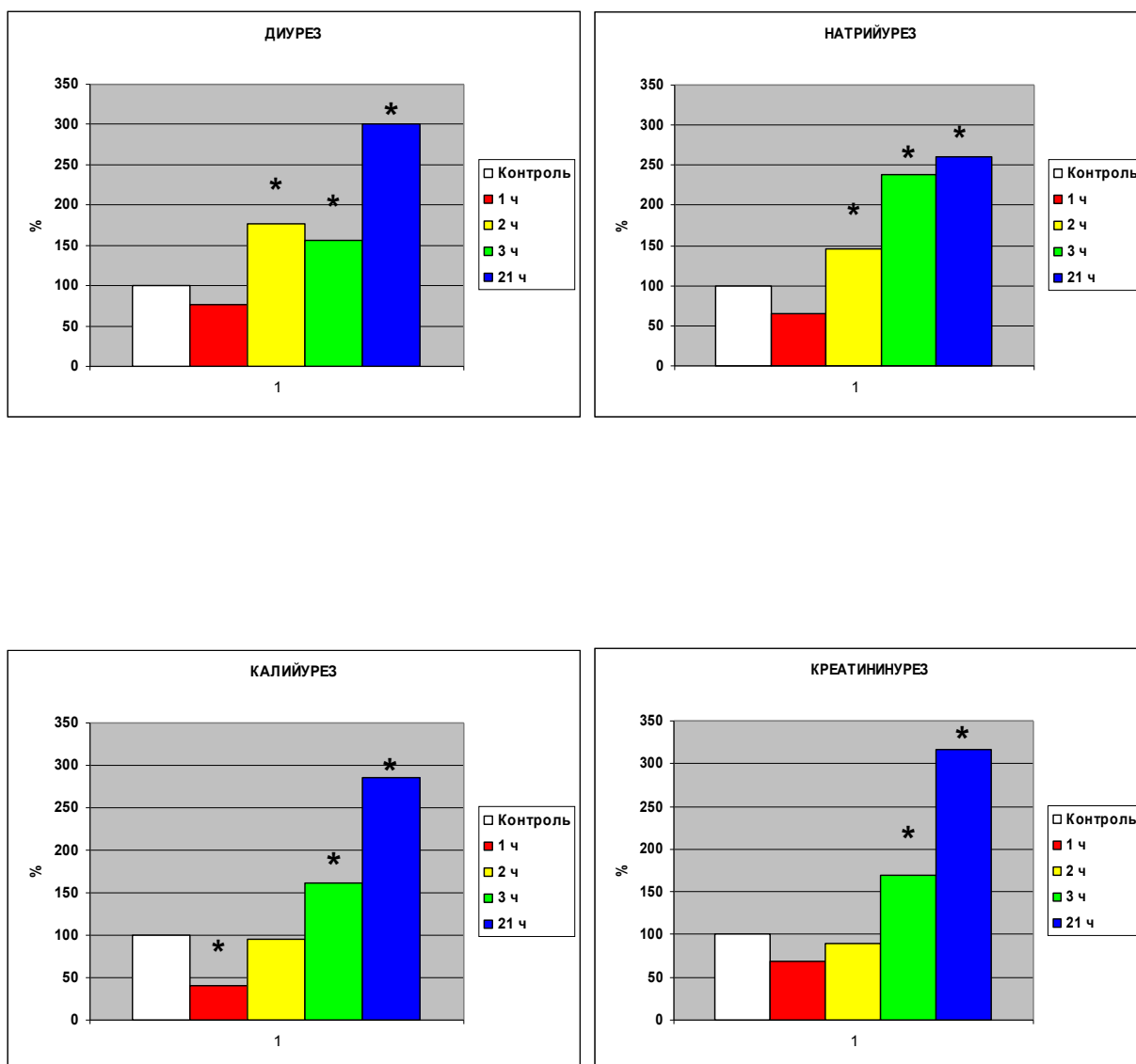


Рисунок 1. Динамика диуреза, натрийуреза, калийуреза и креатининуреза у интактных крыс под действием эуфиллина в дозе 35 мг/кг на фоне гравитационного воздействия 3g в направлении вектора центробежного ускорения к почкам животного

Внутрижелудочное введение диакарба в дозе 35 мг/кг веса животного параллельно с гравитационным воздействием привело к росту почечной экскреции воды с $0,62 \pm 0,06$ мл/ч в контроле до $0,84 \pm 0,08$ мл/ч в опыте на 3-й ч эксперимента ($p=0,043$) (рис. 2). Натрийурез в опытной группе также возрастал в 1-й ч опыта со $150,75 \pm 12,63$ мкмоль/ч до $238,74 \pm 9,00$ мкмоль/ч ($p=0,000$) и в 3-й ч с $74,39 \pm 8,19$ мкмоль/ч до $103,27 \pm 8,39$ мкмоль/ч ($p=0,024$). Калийурез в гравитационной группе животных на протяжении 2-х часов эксперимента оставался стабильно повышенным: во 2-й ч с $56,77 \pm 5,96$ мкмоль/ч до $88,97 \pm 9,89$ мкмоль/ч ($p=0,012$), в 3-й ч с $47,24 \pm 2,84$ мкмоль/ч до $75,21 \pm 7,93$ мкмоль/ч ($p=0,004$). Выведение креатинина с мочой резко возрастало в 1-й ч опыта с $1,05 \pm 0,10$ мг/ч в контрольной группе животных до $2,36 \pm 0,16$ мг/ч ($p=0,000$) в экспериментальной группе животных.

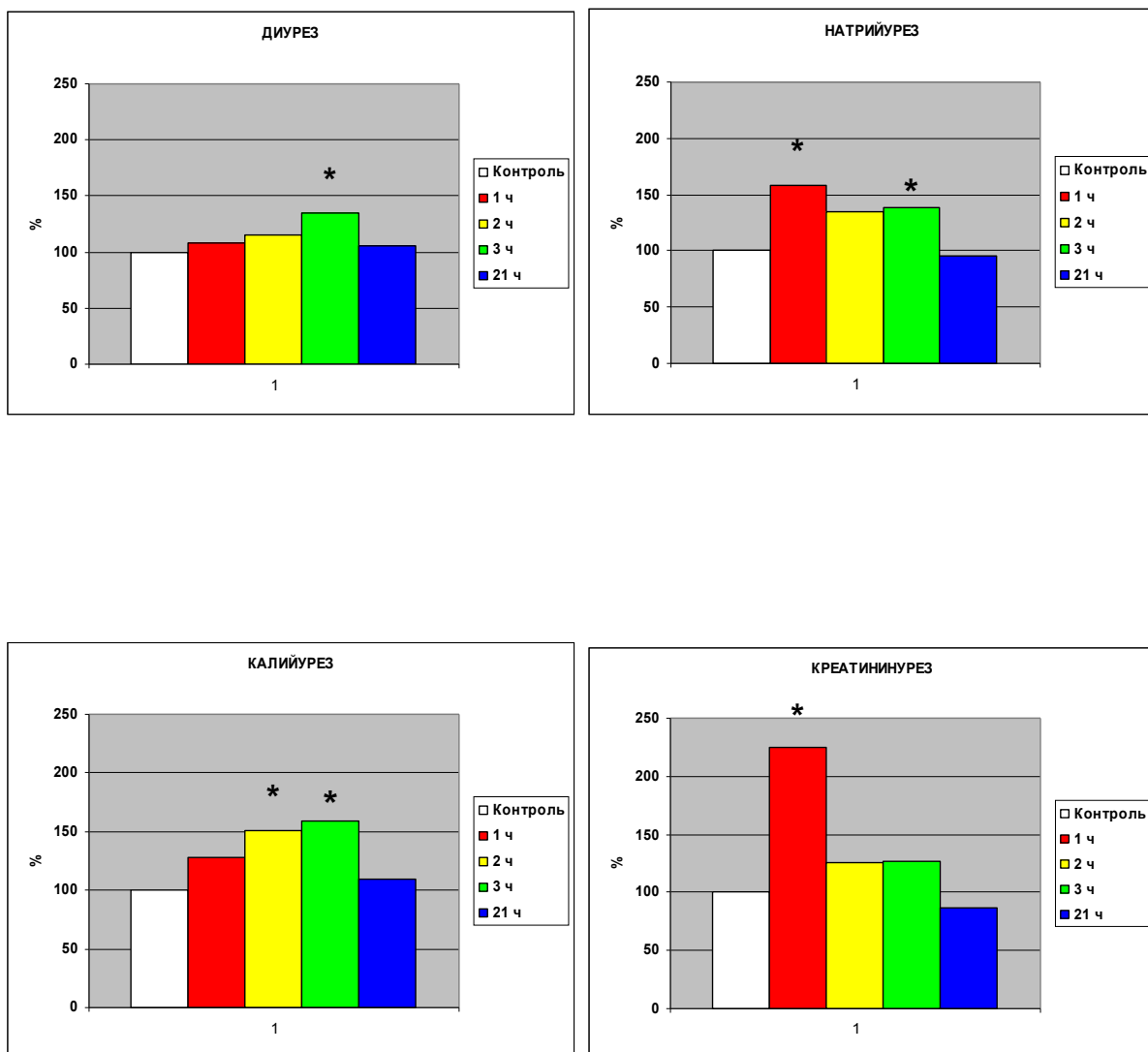


Рисунок 2. Динамика диуреза, натрийуреза, калийуреза и креатининуриза у интактных крыс под действием диакарба в дозе 35 мг/кг на фоне гравитационного воздействия 3g в направлении вектора центробежного ускорения к почкам животного

В свою очередь апо-триазид, введенный крысам непосредственно перед гравитационным воздействием, способствовал увеличению диуреза во 2-й ч исследования с $0,94 \pm 0,10$ мл/ч в контроле до $1,42 \pm 0,16$ мл/ч в опытной группе ($p=0,018$) и за 21 ч эксперимента с $0,65 \pm 0,05$ мл/21 ч до $0,84 \pm 0,05$ мл/21 ч ($p=0,021$) (рис. 3). Натрийурез под действием препарата и гравитации имел пик роста во 2-й ч исследования, возрастая со $109,75 \pm 11,14$ мкмоль/ч до $209,40 \pm 17,88$ мкмоль/ч ($p=0,000$), и продолжал оставаться повышенным в течение 21 ч эксперимента с $96,46 \pm 13,94$ мкмоль/21 ч до $163,05 \pm 12,73$ мкмоль/21 ч ($p=0,002$). Комбинация апо-триазида и гравитации также увеличивала калийурез с $78,27 \pm 8,60$ мкмоль/ч до $138,43 \pm 16,10$ мкмоль/ч ($p=0,004$) в 3-й ч эксперимента. Параллельно в экспериментальной группе резко увеличивался креатининуриза с $1,79 \pm 0,22$ мг/ч до

$4,51 \pm 0,43$ мг/ч ($p=0,000$) во 2-й ч опыта, оставаясь повышенным в течение 21 ч исследования с $3,02 \pm 0,15$ мг/21 ч до $3,72 \pm 0,28$ мг/21 ч ($p=0,038$).

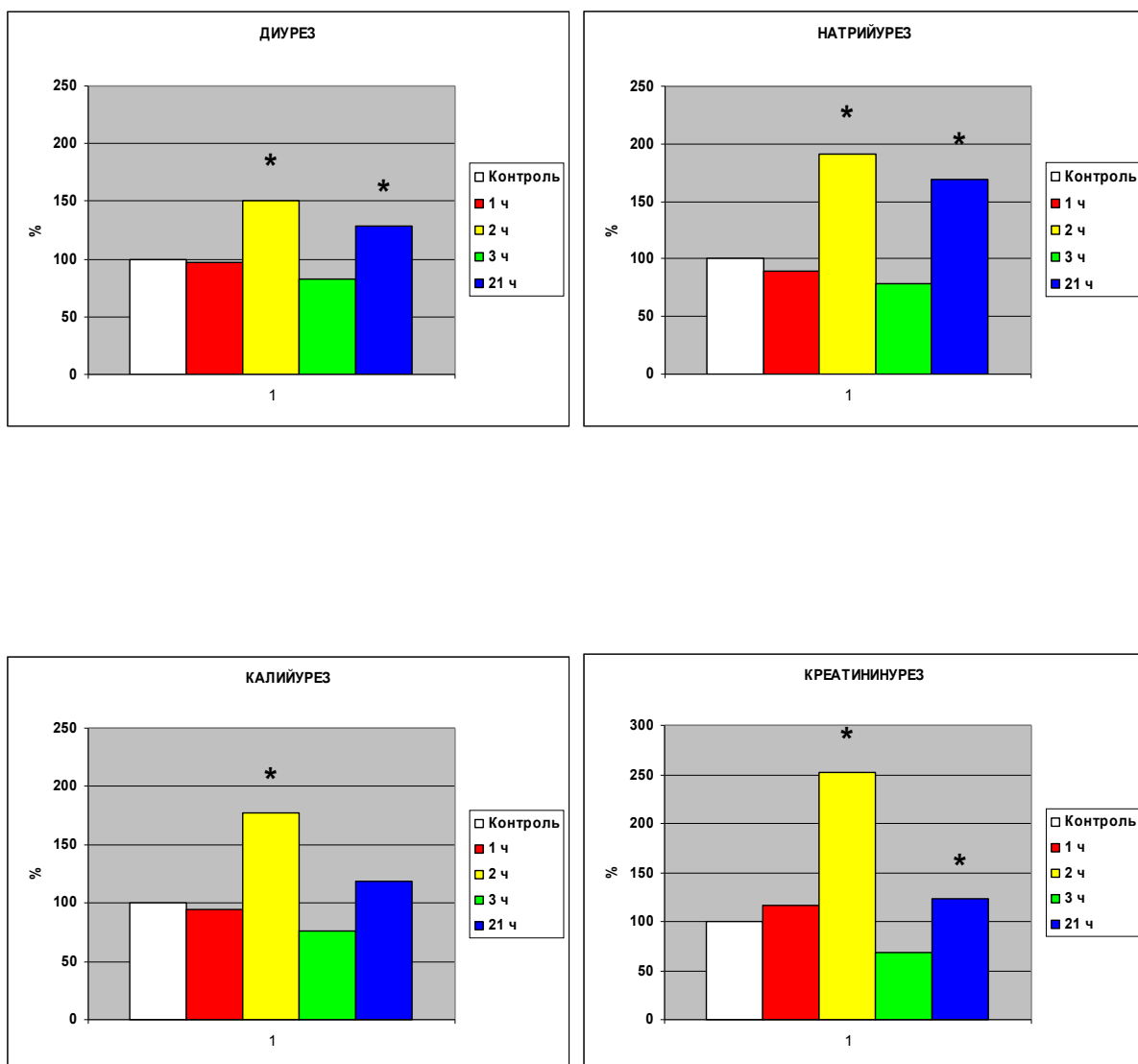


Рисунок 3. Динамика диуреза, натрийуреза, калийуреза и креатининуриза у интактных крыс под действием апо-триазида (гипотиазид в дозе 3,5 мг/кг и триамтерен в дозе 7 мг/кг) на фоне гравитационного воздействия 3g в направлении вектора центростремительного ускорения к почкам животного

Обсуждение

Воздействие гравитационного фактора на почки является одним из способов регуляции почечной экскреции воды, электролитов и креатинина. Дополнительное влияние определенного режима гравитационного воздействия значительно увеличивает фармакологический эффект диуретиков, приводя к стимуляции выделительной функции почек.

Так, эуфиллин, введенный подкожно, не привел к увеличению экскреторной функции почек за 24 ч эксперимента. В тоже время эуфиллин в комбинации с гравитационным

воздействием оказался значительно эффективнее в плане стимуляции почечной экскреции воды и натрия во 2-й ч, 3-й ч и за 21 ч эксперимента, калия и креатинина только в 3-й ч и за 21 ч опыта. Таким образом, совместное использование препарата и гравитации вначале снижает процессы реабсорбции в почечных канальцах, а затем усиливает клубочковую фильтрацию, тем самым приводя к достоверному росту диуреза относительно изолированного действия эуфиллина.

Внутрижелудочное введение диакарба в суточном эксперименте способствовало достоверному росту диуреза и натрийуреза относительно контрольных показателей. При совместном применении диакарба и гравитационного воздействия отмечался умеренный рост показателей диуреза и ионуреза на 3-й ч эксперимента за счет снижения канальцевой реабсорбции в почках.

В свою очередь комбинированный препарат апо-триазид при внутрижелудочном пути введения достоверно увеличивал диурез и натрийурез за 24 ч опыта. Введение апо-триазида непосредственно перед воздействием гравитационного компонента значительно увеличило почечную экскрецию воды, ионов и креатинина во 2-й ч эксперимента и умеренно за 21 ч опытного периода, как за счет уменьшения канальцевой реабсорбции, так и за счет увеличения клубочковой фильтрации.

Следовательно, фармакологический эффект диуретиков, независимо от силы и механизма действия, можно усилить путем комбинации с определенным режимом гравитационного воздействия. Однако, следует отметить, что компенсаторные функции живого организма не безграничны, поэтому эффективность сильных диуретиков возрастает меньше, нежели слабых. Это дает возможность регулировать силу фармакологического действия диуретиков.

Выводы

1. Влияние режима гравитационного воздействия 3g в направлении вектора центростремительного ускорения к почкам животного в течение 10 минут усиливает фармакологический эффект различных по силе и механизму действия диуретиков, стимулируя экскреторную функцию почек.

2. Комбинированное применение эуфиллина и гравитационного фактора значительно увеличивает диуретическую и салуретическую активность препарата, как за счет снижения канальцевой реабсорбции, так и за счет повышения клубочковой фильтрации.

3. Диакарб на фоне гравитационного воздействия способствует достоверному росту диуреза и натрийуреза относительно изолированного действия диуретика путем угнетения канальцевой реабсорбции.

4. Комбинированный препарат апо-триазид совместно с гравитационным воздействием значительно превосходит свой изолированный диуретический эффект, опосредованный только снижением канальцевой реабсорбции. При этом подключается сосудистый компонент, возрастает клубочковая фильтрация.

Список литературы

1. Зайцева Е.Н. Способ получения диуреза у лабораторных животных//Положительное решение на выдачу патента России по заявке №2012104057(006087) от 15.05.2013.
2. Зайцева Е.Н., Дубищев А.В. Влияние повышенной силы тяжести 3G и 4G на экскреторную функцию почек // Буковинский медицинский вестник. – 2012. – Т. 16. – №3 (63). – ч. 2. – С. 125-127.
3. Наточин Ю.В. Клиническая и молекулярная физиология осморегулирующей функции почки (к 200-летию со дня рождения Ф.Г.Я. Генле)/Ю.В. Наточин// Клиническая нефрология. – 2009. №4. – С. 25-31.
4. Дубищев А.В., Захарова С.Г. Моделирование токсического поражения нефронов солями тяжелых металлов и возможности фармакологической коррекции // Казанский медицинский журнал. - 2007. - Т. 88, № 6. - С. 640-641.
5. Экспериментальное обоснование гравитационной терапии /Г.П. Котельников, А.В. Яшков, А.Н. Махова, И.В. Макаров, М.Г. Котельников// Монография. – М.: Медицина, 2005. - 280 с.
6. Зайцева Е.Н. Искусственная сила тяжести – модулятор экскреторной функции почек /Е.Н. Зайцева// Аспирантский вестник Поволжья. Медицина. – 2012. - №5-6. – С. 275-278.
7. Гилман, А. Клиническая фармакология по Гудману и Гилману: Пер. с англ. / Под общей редакцией А. Гилмана. – М.: Практика, 2006. - 1648 с.
8. Зайцева Е.Н., Зайцев А.Р., Дубищев А.В. Устройство для введения водной нагрузки лабораторным животным//Патент России № 115651.2012.Бюл. № 13.
9. Зайцева Е.Н., Зайцев А.Р. Устройство для создания повышенных нагрузок на лабораторных животных//Патент России №112827. 2012.Бюл. № 3.
10. Зайцева Е.Н., Зайцев А.Р., Дубищев А.В. Устройство для изучения влияния повышенных нагрузок на лабораторных животных//Патент России № 93674.2010.Бюл. № 13.