

ФАРМАКОЛОГИЯ ВЫДЕЛИТЕЛЬНОЙ СИСТЕМЫ

ВЛИЯНИЕ ФУРОСЕМИДА НА ВНУТРИПОЧЕЧНУЮ ГЕМОДИНАМИКУ И ВЫДЕЛИТЕЛЬНУЮ ФУНКЦИЮ ПОЧЕК В ЗАВИСИМОСТИ ОТ СОЛЕВОГО РЕЖИМА

Н. Ю. Жидоморов, С. Ю. Штырголь¹

В опытах на интактных крысах установлено, что минеральный состав питания влияет на почечный кровоток и выделительную функцию почек, а также модулирует соответствующие эффекты фуросемида. При повышенном приеме хлорида натрия в почках снижается кортикалный и повышается медуллярный кровоток, усиливается экскреция натрия. Применение заменителя поваренной соли гипосола способствует усилению кровотока в мозговом веществе почек, значительному увеличению диуреза, натрий- и калийуриза. Фуросемид (10 мг/кг) наиболее резко повышает медуллярный кровоток и экскрецию электролитов при обычном солевом режиме, тогда как на фоне гипернатриевого рациона и особенно гипосола эти эффекты выражены значительно слабее.

Ключевые слова: минеральный состав питания, фуросемид, функции почек, внутрипочечная гемодинамика

ВВЕДЕНИЕ

Усиление внутрипочечного кровотока является важным звеном механизма диуретического и салуретического эффекта фуросемида [4]. В большинстве экспериментов фуросемид при внутривенном введении животным или при добавлении в перфузционную жидкость изолированной почки вызывает значительное, но кратковременное (до 40–60 мин) повышение почечного кровотока. Как правило, отмечается резкое возрастание медуллярного кровотока и незначительный прирост кортикалного. Так, по данным [10], перфузия коры изолированной почки собаки увеличивается на 7%, а мозгового вещества — на 107%.

Однако не во всех исследованиях внутрипочечного кровотока результаты однозначны. Так, при изучении влияние фуросемида на кровоснабжение почки у крыс выявлено повышение кровоснабжения коркового слоя, но не наружной зоны мозгового вещества [7].

Наряду с возможным значением методических различий цитированных исследований сосудистые эффекты диуретиков могут зависеть от солевого состава рациона. Подобная зависимость установлена в отношении их салуретического эффекта [3, 8]. Цель настоящей работы — выяснить роль солевого режима в формировании ренальных эффектов фуросемида.

МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Опыты выполнены на 19 белых крысах Вистар массой 200–300 г, находившихся на стандартном рационе вивария.

Животные были разделены на 3 серии. В первой (контрольной) серии 8 животных получали для питья водопроводную воду, во второй и третьей соответственно 1% водные растворы хлорида натрия (5 крыс) и гипосола (6 крыс). Заменитель поваренной соли гипосол, разработанный на кафедре фармакологии ИГМА, содержит 30% натрия хлорида, 20% калия хлорида, 15% магния сульфата, 1% калия бромида, 10% калия цитрата, 8% кальция аспарагината, 10% магния аспарагината и 6% кислоты глутаминовой [2].

По окончании 1–2 месяцев диетической подготовки под наркозом этаминал-натрием (40 мг/кг) животным имплантировали в яремную вену силиконизированный катетер PE-10 для введения фуросемида. Для доступа к почке использовали срединную лапаротомию. Кровоснабжение определяли при температуре 37°C, используя лазерный допплеровский флуометр BLF21 ("Transonic Systems Inc.", США) с игольчатым датчиком типа "N" диаметром 0,8 мм. Кортикалный кровоток определяли на поверхности органа, медуллярный — при погружении датчика в паренхиму почки на глубину 4 мм с помощью специально сконструированной иглы. Результаты регистрировали до и через каждые 5 мин после внутривенного введения 1% раствора фуросемида (лазикс, "Hoechst", ФРГ) в дозе 10 мг/кг в течение часа.

За 1–2 недели до определения почечного кровотока в отдельной серии опытов было изучено влияние солевого режима на мочегонное действие фуросемида. Использовали методику водного диуреза [1]. Водную нагрузку (3% от массы тела) вводили крысам через зонд в желудок, после чего помещали их в обменные клетки и собирали мочу за 2 ч. Определяли объем мочи, концентрацию в ней натрия и калия методом пламенной фотометрии, креатинина — фотоколориметрически по реакции Яффе. В первом опыте определяли фоновые показатели выделительной функции почек, во втором — эффекты фуросемида (10 мг/кг внутримышечно).

Полученные результаты обрабатывали статистически с использованием *t*-критерия Стьюдента, а для связанных выборок — парного критерия Вилкоксона.

¹ Кафедра фармакологии с клинической фармакологией (зав. — проф. С. Ю. Штырголь) Ивановской государственной медицинской академии, Иваново, 153462, просп. Ф. Энгельса, 8.

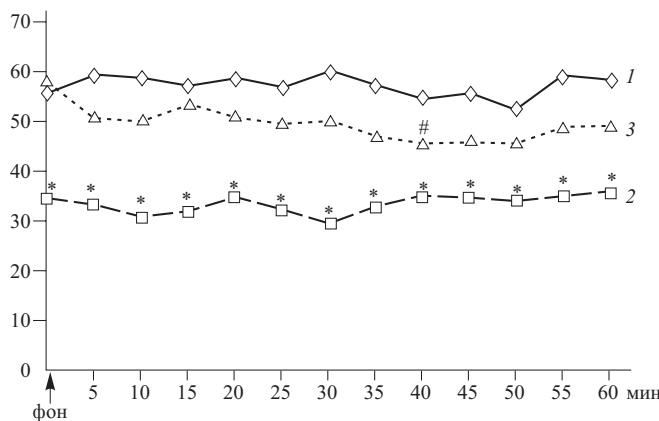


Рис. 1. Влияние фуросемида на кровоток в корковом веществе почки в зависимости от минерального состава питания.

По оси абсцисс — время наблюдения, мин, по оси ординат — объемная скорость кортикального кровотока, мл/100 г · мин. Статистически значимые различия ($p < 0,05$): * — с контролем (вода); # — с фоновым значением показателя. Стрелка — момент введения фуросемида. Здесь и на рис. 2: 1 — вода, 2 — NaCl, 3 — гипосол.

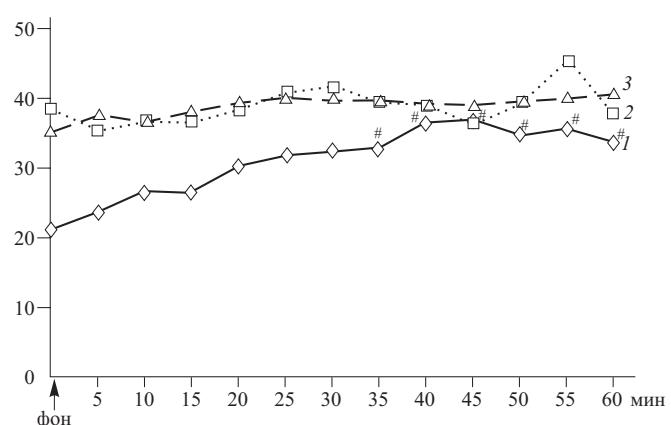


Рис. 2. Влияние фуросемида на кровоток в мозговом веществе почки в зависимости от минерального состава питания.

По оси абсцисс — время наблюдения, мин; по оси ординат — объемная скорость медуллярного кровотока, мл/100 г · мин. # — статистически значимые различия ($p < 0,05$) с фоновым значением показателя. Стрелка — момент введения фуросемида. Остальные обозначения те же, что на рис. 1.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

1. Влияние минерального рациона на мочегонное действие фуросемида

Результаты этих опытов приведены в таблице. Повышенное потребление NaCl, как и использование гипосола, вызывало салуретический эффект, особенно выраженный на фоне гипосола.

Фуросемид в условиях стандартного рациона в 2,7 раза повысил диурез, в 9,5 раз — натрийурез и в 2,8 раза — калийурез. Основной вклад в диуретический и натрийуретический эффект препарата внесло торможение канальцевого транспорта, поскольку экскреция креатинина, являющаяся маркером клубочковой фильтрации, почти не изменилась. На фоне избыточного потребления повышенной соли фуросемид увеличил объем мочеотделения в 2,8 раза, но прирост экскреции электролитов был значительно меньше, чем в контрольной группе (натрия — в 3,6 раза, калия — в 2 раза), причем, судя по статистически значимому увеличению экскреции креатинина, препарат в этих условиях усиливал клубочковую фильтрацию. У животных, получавших гипосол, мочегонный эффект фуросемида, обусловленный только канальцевым механизмом, был выражен значительно слабее, чем в

остальных группах. Диурез имел лишь тенденцию к увеличению (в среднем в 1,4 раза), экскреция натрия возросла в 2,3 раза, а калия — не изменилась.

2. Влияние солевых добавок на почечный кровоток и сосудистые эффекты фуросемида

Результаты экспериментов представлены на рис. 1 и 2. Реноваскулярные эффекты фуросемида у животных, получавших воду, в целом соответствовали данным литературы. Кортикальная перфузия увеличилась недостоверно (максимум отмечался на 30-й минуте и составлял 8,3% к фоновому уровню), тогда как мозговой кровоток статистически значимо возрос на 75% с максимумом на 45-й минуте.

Интересные закономерности наблюдались при изменении солевого режима питания. Корковый кровоток при повышенном потреблении NaCl оказался достоверно пониженным по сравнению с контролем как в исходном состоянии, так и на всем протяжении наблюдения за эффектом фуросемида. В группе с гипосолом фоновые показатели соответствовали значениям контрольной группы, но при введении фуросемида кортикальная перфузия уменьшалась до 20% от исходного уровня, достигнув на 40-й минуте статистически значимых различий с ним.

Влияние солевого режима на выделительную функцию почек и модуляция эффектов фуросемида

Условия опытов	Серия	Диурез за 2 ч (мл/100 г)	Экскреция за 2 ч (мкмоль/100 г)		
			Креатинина	Натрия	Калия
Фоновое состояние	Вода(8)	1,1 ± 0,1	2,3 ± 0,2	19 ± 2	16 ± 2
	NaCl(5)	1,3 ± 0,2	2,0 ± 0,2	47 ± 8*	17 ± 2
	Гипосол(6)	1,7 ± 0,2*	2,5 ± 0,4	60 ± 8*	44 ± 6**#
Фуросемид	Вода(8)	3,0 ± 0,4**	2,6 ± 0,2	181 ± 24**	44 ± 6**
	NaCl(5)	3,7 ± 0,3**	2,8 ± 0,3**	137 ± 20**	35 ± 1**
	Гипосол(6)	2,4 ± 0,4#	2,5 ± 0,3	141 ± 16**	46 ± 5

Примечание. Различия статистически значимы ($p < 0,05$) с показателями: * — животных, получавших воду; # — с показателями животных, получавших NaCl; ** — с соответствующим фоновым показателем. В скобках — количество животных.

Фоновые показатели кровотока в мозговом веществе почек у животных, получавших гипосол или гипернатриевый рацион, оказались повышенными по сравнению с контрольным на 70 и 80% соответственно. Однако после введения фуросемида усиление медуллярной перфузии было в этих группах непостоянным и гораздо менее выраженным, чем в условиях обычного рациона. Таким образом, при дополнительном приеме обеих минеральных пищевых добавок реноваскулярные эффекты фуросемида нивелировались.

При анализе полученных результатов обращает на себя внимание взаимосвязь изменений выделительной функции почек и органного кровотока в контрольной серии и при приеме минеральных добавок. В исходном состоянии наименьшим значениям медуллярного кровотока соответствует самый низкий уровень экскреции натрия (в группе "вода"), а наибольшим — максимальные значения натрийуреза (группы "NaCl" и "гипосол"). В то же время при исходно низком уровне кровоснабжения коркового вещества почек (группа "NaCl") наиболее низок уровень экскреции креатинина, отражающей скорость клубочковой фильтрации.

Фуросемид, резко усиливая медуллярную перфузию в условиях обычного солевого режима, обеспечивает максимальное увеличение экскреции электролитов, особенно натрия. Очевидно, сосудистый эффект, нарушая кортико-медуллярный осмотический градиент, способствует мочегонному действию препарата.

Натрия хлорид и особенно гипосол обладают выраженным собственным мочегонным действием и повышают фоновые показатели кровотока в мозговом веществе почек. Однако на фоне этих минеральных добавок оба соответствующих эффекта фуросемида ослабляются. Анализ возможных механизмов модуляции действия диуретика показывает, что одной из ее причин может быть влияние NaCl на секрецию простагландинов. При избыточном потреблении NaCl количество простагландина E₂ возрастает [5, 11, 12]. Это может способствовать повышению исходных значений локального кровотока в мозговом веществе почек. Так как влияние фуросемида на почечный кровоток и экскрецию электролитов в значительной мере опосредовано увеличением секреции простагландинов, не исключено, что в группе с натрием хлоридом оно проявляется слабее вследствие истощения данного механизма. Кроме того, при гипернатриевом рационе усиливается симпатический контроль выделительной функции почек [9], что может препятствовать реализации сосудистого и салуретического эффектов фуросемида. Длительное применение гипосола, как показали наши предыдущие исследования [6, 8], может снижать уровень простагландинов E₂ и F_{2α}. Возможно, что некоторое уменьшение кортикальной перфузии после введения

диуретика на фоне гипосола, особенно выраженное на 40–50-й минутах эксперимента, и отсутствие увеличения кровотока в мозговом слое почки связано с этим эффектом заменителя поваренной соли. В то же время гипосол значительно уменьшает активность ренина и тонус симпатической иннервации, что может способствовать усилению натрийуретического действия фуросемида.

Таким образом, солевой режим является важным фактором модуляции реноваскулярного и салуретического эффектов фуросемида.

ВЫВОДЫ

- Гипосол обладает собственными диуретическими и натрийуретическими свойствами, но уменьшает соответствующие эффекты фуросемида.

- Повышенное потребление поваренной соли снижает кровоток в корковом веществе почек как у интактных крыс, так и при действии фуросемида.

- На фоне приема натрия хлорида или гипосола медуллярная перфузия в почках выше, чем при обычном солевом режиме, но фуросемид не вызывает ее увеличения и ослабляет собственное салуретическое действие.

ЛИТЕРАТУРА

- Е. Б. Берхин, Ю. И. Иванов, *Методы экспериментального исследования почек и водно-солевого обмена*, Барнаул (1972).
- Л. Л. Бранчевский, Т. Р. Гришина, *Заменитель поваренной соли, обладающий антигипертензивным действием*, Авт. свид. № 1375237 (1993).
- Л. Л. Бранчевский, С. Ю. Штырголь, *Экспер. и клин. фармакол.*, № 5, 54–58 (1999).
- Г. А. Глезер, *Диуретики*, Итербук, Москва (1993).
- М. Дж. Данн (ред.), *Почечные простагландины (пер. с англ.)*, Медицина, Москва (1987).
- Н. Ю. Жидоморов, *Автореф. дис. канд. мед. наук*, Иваново (1993).
- О. Б. Кузьмин, П. В. Михайленко, *Фармакология и научно-технический прогресс*, Ташкент (1988).
- С. Ю. Штырголь, *Автореф. дис. докт. мед. наук*, Москва (2000).
- B. S. Huang and F. H. H. Leenen, *Am. J. Physiol.*, **245**, H98–H103 (1992).
- N. T. Stowe, L. F. Wolterink, A. E. Lewis, and J. B. Hook, *Arch. Pharmacol.*, **227**(1), 13–22 (1973).
- L. Tobian and M. O'Donnell, *Fed. Proc. Amer. Soc. Exper. Biol.*, **35**, 2388–2392 (1976).
- P. C. Weber, C. Larsson, and B. Scherer, *Nature*, **266**, 65–66 (1977).

Поступила 15.02.2001.

DIETARY MINERAL INTAKE MODIFIES THE RENOVASCULAR AND SALURETIC EFFECTS OF FUROSEMIDE

N. Yu. Zhidomorov and S. Yu. Shtrygol¹

Pharmacology and Clinical Pharmacology Department, Ivanovo State Medical Academy, pr. Engel'sa 8, Ivanovo.
153462 Russia

The experiments on rats showed that the dietary mineral composition influences renal circulation and saluretic function and modifies the related effects of furosemide. In particular, a high NaCl intake reduces the blood perfusion in the renal cortex and increased that in the renal medulla, thus increasing sodium excretion with urine. The use of hyposol, a table salt substitute, enhances the blood flow in the renal medulla and leads to a significant increase in the diuresis, natriuresis, and kaliuresis. Furosemide (10 mg/kg) sharply increases the medullar circulation and electrolyte excretion on the background of standard diet. However, these effects were much less pronounced on the background of hypersodium diet or hyposol administration.