

РЕГУЛЯЦИЯ ЭКСКРЕТОРНОЙ ФУНКЦИИ ПОЧЕК АДЕНОЗИНЕРГИЧЕСКИМИ СРЕДСТВАМИ

REGULATION OF THE EXCRETORY FUNCTION OF THE KIDNEYS BY MEANS OF ADENOSINERGICAL AGENTS

Зайцева Е.Н.
Дубищев А.В.
Базитова А.А.

Zaitceva EN
Dubishchev AV
Bazitova AA

ФГБОУ ВО «Самарский государственный
медицинский университет» Минздрава России

Samara State
Medical University

Цель — изучение влияния агониста и антагонистов аденозиновых рецепторов на экскреторную функцию почек.

Материалы и методы. Эксперименты были проведены на белых беспородных крысах. Опытным животным вводилось подкожно однократно исследуемое фармакологическое средство (натрий аденозинтрифосфат, кофеин-бензоат натрия, эуфиллин, пентоксифиллин), контрольным — аналогичный объем изотонического раствора натрия хлорида. Все животные получали внутривенно водную нагрузку в объеме 3% от массы тела. Животные помещались в обменные клетки. Собирались 4-часовые и 24-часовые порции мочи. В каждой пробе определялся объем, концентрация натрия, калия и креатинина.

Результаты. Была установлена диуретическая доза для пентоксифиллина 0,7 мг/кг. Препарат в данной дозе стимулировал выделительную функцию почек путем увеличения клубочковой фильтрации и угнетения канальцевой реабсорбции. Следовательно, пентоксифиллин обладает двойным механизмом мочегонного действия — канальцевым (аналогично действию фуросемида в пороговой дозе 1 мг/кг) и дополнительным клубочковым компонентом.

Заключение. Поиск мочегонных средств среди блокаторов аденозиновых рецепторов является перспективным, особенно в ряду новых селективных аденозинергических средств.

Ключевые слова: аденозин, кофеин, эуфиллин, пентоксифиллин, диурез, салурез, креатининурез, экскреторная функция почек, клубочковая фильтрация, канальцевая реабсорбция.

Конфликт интересов: не заявлен.

Aim — study of the effect of agonist and antagonists of adenosine receptors on the excretory function of the kidneys.

Materials and methods. The experiments were carried out on white outbred rats. Experimental animals were injected subcutaneously with a pharmacological agent (natrii adenosinetriphosphate, natrii coffeinum-benzoate, euphyllinum, pentoxifylline), control - a similar volume of isotonic sodium chloride solution. All animals received an intra-gastric water load of 3% of body weight. The animals were placed in the exchange cells. The portions of urine (4 h and 24 h) were collected. In each sample, the volume, concentration of sodium, potassium and creatinine was determined.

Results. A diuretical dose for pentoxifylline 0.7 mg/kg was established. The drug in this dose stimulated the excretory function of the kidneys by increasing the glomerular filtration and inhibiting tubular reabsorption. Consequently, pentoxifylline has a dual mechanism of diuretic action — tubular (similar to the action of furosemide at a threshold dose of 1 mg/kg) and an additional glomerular component.

Conclusion. The search for diuretics among adenosine receptor blockers is promising, especially in the line of new selective adenosinergic drugs.

Keywords: adenosine, natrii adenosinetriphosphate, natrii coffeinum-benzoate, euphyllinum, pentoxifylline, diuresis, saluresis, creatininuresis, excretory function of the kidneys, glomerular filtration, tubular reabsorption.

Conflicts of Interest: nothing to declare.

■ ВВЕДЕНИЕ

Аденозин является эндогенным пуриновым нуклеозидом, преимущественно образующимся во внеклеточной среде при разрушении аденозинтрифосфата. В норме аденозин присутствует в небольших количествах во внеклеточной среде организма. При патологических состояниях, в частности при ишемии, его концентрация значительно возрастает [1]. Рецепторы,

чувствительные к аденозину (аденозиновые рецепторы), широко распространены в организме. По типу строения данные рецепторы относятся к рецепторам, связанным с G-белками, и участвуют в регуляции физиологических и патологических реакций организма человека. Активация этих рецепторов зависит от концентрации аденозина во внеклеточной среде. В норме концентрация аденозина в организме не превышает

1 мкмоль, при этом эффекты аденозина реализуются через A1-рецепторы (0,03–0,2 мкмоль), A3-рецепторы (0,03–0,2 мкмоль) и A2A-рецепторы (0,7 мкмоль). В то же время A2B-рецепторы реагируют только на повышенные концентрации аденозина (24 мкмоль) при патологических состояниях [2].

Согласно литературным данным, стимуляция A1-рецепторов в почках ингибирует высвобождение ренина, повышает реабсорбцию натрия в проксимальных извитых канальцах и снижает скорость клубочковой фильтрации. Однако стимуляция A2A-рецепторов при физиологических условиях и A2B-рецепторов в условиях патологии приводит к расширению почечных артерий. Роль A3-рецепторов почек в настоящее время до конца не изучена.

В более ранних исследованиях нами было доказано, что серотонинергические средства способны регулировать экскреторную функцию почек, в частности блокаторы 5-HT₃-рецепторов, оказывают дозозависимое стимулирующее действие на выделение почками воды, электролитов и креатинина. А следовательно, препараты данной группы могут рассматриваться не только как антиэметики, но и как мочегонные средства [3, 4].

ЦЕЛЬ

Изучение влияния агониста и антагонистов аденозиновых рецепторов на экскреторную функцию почек.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Эксперименты были проведены на белых беспородных крысах массой 200–220 г. Всего было поставлено 9 серий экспериментов, в каждой по 10 животных. Лабораторные животные содержались в виварии на стандартном рационе при свободном доступе к воде. В день эксперимента опытным животным вводилось подкожно однократно исследуемое фармакологическое средство, а контрольным – аналогичный объем изотонического раствора натрия хлорида. Кроме этого, все животные при помощи специального внутрижелудочного зонда получали водную нагрузку в объеме 3% от массы тела. Объектами исследования явились следующие фармакологические средства: аденозиномиметик – натрия аденозинтрифосфат в дозе 1,5 мг/кг, аденозинолитики – кофеин-бензоат натрия и эуфиллин в дозе 35 мг/кг, пентоксифиллин в дозах 0,07 и 0,7 мг/кг. В качестве препарата сравнения был взят фуросемид в пороговой дозе 1 мг/кг.

После всех манипуляций животные помещались в обменные клетки. В ходе экспериментов собирались 4-часовые и 24-часовые порции мочи. В каждой пробе определялся объем, концентрация натрия и калия методом пламенной фотометрии и креатинина методом колориметрии. Статистическая обработка полученных

результатов экспериментов проводилась по критерию Манна – Уитни с использованием программы Statistica 8.0 [5, 6].

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Было установлено, что натрия аденозинтрифосфат при однократном подкожном введении в эффективной средней терапевтической дозе 1,5 мг/кг способствовал достоверному возрастанию салуреза за 4 ч эксперимента, однако спустя 24 ч исследования отмечалась явная тенденция снижения всех исследуемых показателей в опытной группе животных (таблица 1).

При однократном подкожном введении эуфиллина в эффективной средней терапевтической дозе 35 мг/кг в первые 4 ч эксперимента у животных опытной группы изолированно увеличивался натрийурез (на 28%) относительно показателей водного контроля, в 24-часовом опыте изучаемые показатели изменялись недостоверно (таблица 2).

Подкожная инъекция кофеин-бензоата натрия в эффективной средней терапевтической дозе 35 мг/кг способствовала умеренному достоверному возрастанию диуреза (на 19%) в конце 24 ч эксперимента в опытной группе животных относительно водного контроля (таблица 3).

Однократное подкожное введение пентоксифиллина в эффективной средней терапевтической дозе 0,07 мг/кг за 4 и 24 ч опыта не привело к достоверным изменениям исследуемых показателей экскреторной функции почек (таблица 4). Однако при повышении дозы препарата в 10 раз до 0,7 мг/кг был отмечен значительный рост диуреза (на 45%), натрийуреза (на 78%), калийуреза (на

Группа / время		Диурез, мл	Натрийурез, мкмоль	Калийурез, мкмоль	Креатининурез, мг
4 ч	Контроль	0,95±0,16	119,14±18,92	69,09±10,76	1,41±0,24
	Опыт	1,17±0,13	203,69±27,99*	104,98±12,16*	1,69±0,18
24 ч	Контроль	2,51±0,31	438,05±54,99	213,19±33,76	3,77±0,45
	Опыт	2,09±0,26	383,13±49,48	160,77±25,05	3,37±0,46

Здесь и далее: * p<0,05 – достоверность отличий данных опытной и контрольной группы животных.

Таблица 1. Влияние однократного подкожного введения натрия аденозинтрифосфата в дозе 1,5 мг/кг на выделительную функцию почек крыс

Группа / время		Диурез, мл	Натрийурез, мкмоль	Калийурез, мкмоль	Креатининурез, мг
4 ч	Контроль	1,23±0,08	182,05±17,83	76,77±7,62	1,62±0,19
	Опыт	1,41±0,12	233,66±13,71*	98,66±10,97	1,84±0,15
24 ч	Контроль	2,47±0,22	416,81±41,83	155,55±18,74	3,19±0,38
	Опыт	2,42±0,14	412,69±43,95	177,15±8,87	3,18±0,19

Таблица 2. Влияние однократного подкожного введения эуфиллина в дозе 35 мг/кг на выделительную функцию почек крыс

Группа / время		Диурез, мл	Натрийурез, мкмоль	Калийурез, мкмоль	Креатининурез, мг
4 ч	Контроль	1,33±0,10	186,86±26,30	100,75±5,80	2,07±0,24
	Опыт	0,85±0,23	148,85±43,16	76,45±21,38	1,23±0,30
24 ч	Контроль	1,16±0,10	205,41±23,64	97,20±11,34	1,84±0,27
	Опыт	1,38±0,07*	253,90±16,97	103,13±5,07	2,23±0,15

Таблица 3. Влияние однократного подкожного введения кофеин-бензоата натрия в дозе 35 мг/кг на выделительную функцию почек крыс

67%) и креатининуреза (на 49%) в экспериментальной группе за 4 ч эксперимента и умеренный рост почечной экскреции воды (на 28%), натрия (на 58%) и креатинина (на 35%) за 24 ч опыта в сравнении с водным контролем.

Препарат сравнения фуросемид при однократном подкожном введении в пороговой дозе 1 мг/кг спо-

собствовал выраженному росту диуреза (на 39%) и натрийуреза (на 48%) за 4 ч опыта в опыте относительно показателей контрольной группы животных, а спустя 24 ч эксперимента умеренно увеличивал почечную экскрецию воды (на 23%) и натрия (на 31%) за счет канальцевого компонента механизма действия (таблица 5).

■ ЗАКЛЮЧЕНИЕ

При анализе дозозависимого эффекта стимуляторов и блокаторов аденозиновых рецепторов на экскреторную функцию почек была найдена диуретическая доза для пентоксифиллина, которая оказалась равной 0,7 мг/кг. В этой дозе препарат стимулировал выделительную функцию почек путем увеличения клубочковой фильтрации и угнетения канальцевой реабсорбции воды и ионов в почечных канальцах. Следовательно, пентоксифиллин обладает двойным механизмом мочегонного действия – канальцевым (аналогично действию фуросемида в пороговой дозе 1 мг/кг) и дополнительным клубочковым компонентом. Таким образом, поиск мочегонных средств среди блокаторов аденозиновых рецепторов является перспективным, особенно в ряду новых селективных аденозинергических средств. ■

Группа / время		Диурез, мл	Натрийурез, мкмоль	Калийурез, мкмоль	Креатининурез, мг
4 ч	Контроль	2,62±0,30	379,26±57,42	201,27±26,59	4,15±0,51
	Опыт 0,07 мг/кг	2,35±0,34	404,22±73,63	226,42±34,61	3,77±0,59
	Опыт 0,7 мг/кг	3,81±0,18*	674,05±55,42*	335,91±18,07*	6,17±0,35*
24 ч	Контроль	3,93±0,37	696,31±58,83	328,25±49,48	7,54±0,86
	Опыт 0,07 мг/кг	3,76±0,26	677,99±71,07	278,66±10,69	7,73±0,71
	Опыт 0,7 мг/кг	5,03±0,28*	1103,47±80,37*	423,96±29,02	10,16±0,63*

Таблица 4. Влияние однократного подкожного введения пентоксифиллина на выделительную функцию почек крыс

Группа / время		Диурез, мл	Натрийурез, мкмоль	Калийурез, мкмоль	Креатининурез, мг
4 ч	Контроль	1,10±0,05	155,30±11,53	87,40±8,03	1,93±0,15
	Опыт	1,53±0,05*	230,07±19,02*	100,01±5,95	2,27±0,19
24 ч	Контроль	1,98±0,11	403,68±32,08	104,10±10,72	2,73±0,29
	Опыт	2,44±0,13*	529,24±43,46*	123,76±6,83	3,14±0,25

Таблица 5. Влияние однократного подкожного введения фуросемида в дозе 1 мг/кг на выделительную функцию почек крыс

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Gessi S, Merighi S, Fazzi D et al. Adenosine receptor targeting in health end disease. *Expert Opin. Investig. Drugs*. 2011;20:1591–1609.
- Chen J, Eltzschig HK, Fredholm BB. Adenosine receptors as drug targets – what are the challenges. *Nature Rev. Drug Discov*. 2013;12: 265–286.
- Зайцева Е.Н., Дубишев А.В., Яковлев Д.С., Анисимова В.А. Непропротекторные свойства соединения РУ-63 при экспериментальной острой почечной недостаточности в условиях гипергравитации. *Экспериментальная и клиническая фармакология*. 2016;79(3): 18–26. [Zaytseva YeN, Dubishchev AV, Yakovlev DS, Anisimova VA. Nephroprotective properties of 5-HT3 receptor blocker RU-63 in experimental acute renal failure under hypergravity conditions. *Ekspierimental'naya i klinicheskaya farmakologiya*. 2016;79(3):18–26. (In Russ.)].
- Яковлев Д.С., Колобродова Н.А., Спасов А.А., Анисимова В.А. Антиэметические свойства 5-НТ3-антагониста соединения РУ-1276. *Экспериментальная и клиническая фармакология*. 2015;78 (5):28–32. [Yakovlev DS, Kolobrodova NA, Spasov AA, Anisimova VA. The antiemetic properties of the 5-HT3 antagonist of RU-1276 compound. *Ekspierimental'naya i klinicheskaya farmakologiya*. 2015;78 (5):28–32. (In Russ.)].
- Зайцева Е.Н. Способ получения диуреза у лабораторных животных. Патент на изобретение RUS 2494703 06.02.2012. http://www1.fips.ru/fips_serv1/fips_servlet [Zaytseva YeN. Sposob polucheniya diureza u laboratornykh zhivotnykh. Patent na izobreteniyе RUS 2494703 06.02.2012. (In Russ.)].
- Котельников Г.П., Шпигель А.С. Доказательная медицина. Научно-обоснованная медицинская практика. М.: «ГЭОТАР-Медиа», 2012. [Kotel'nikov GP, Shpigel' AS. Dokazatel'naya meditsina. Nauchno-obosnovannaya meditsinskaya praktika. M.: «GЕOTAR-Media», 2012. (In Russ.)].

Конфликт интересов: все авторы заявляют об отсутствии потенциального конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

■ Автор для переписки

Зайцева Елена Николаевна
Адрес: ул. Стара-Загора, 177, кв. 26,
Самара, Россия, 443091.
E-mail: 13zen31@mail.ru
Тел.: + 7 (927) 000 26 13.

■ Corresponding Author

Zaitseva Elena Nikolaevna
Address: 177 Stara-Zagora st., ap. 26,
Samara, Russia, 443091.
E-mail: 13zen31@mail.ru
Phone: + 7 (927) 000 26 13.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Зайцева Е.Н. – д.м.н., доцент, заведующая кафедрой фармакологии им. заслуженного деятеля науки РФ профессора А.А. Лебедева СамГМУ.
E-mail: 13zen31@mail.ru

Дубишев А.В. – д.м.н., профессор кафедры фармакологии им. заслуженного деятеля науки РФ профессора А.А. Лебедева СамГМУ.
E-mail: 13zen31@mail.ru

Базитова А.А. – студентка педиатрического факультета СамГМУ.
E-mail: a.bazitova@mail.ru

INFORMATION ABOUT AUTHORS

Zaitseva EN – PhD, Associate Professor, head of the Department of Pharmacology of Samara State Medical University.
E-mail: 13zen31@mail.ru

Dubishchev AV – PhD, professor of the Department of Pharmacology of Samara State Medical University.
E-mail: 13zen31@mail.ru

Bazitova AA – student of pediatric faculty of Samara State Medical University.
E-mail: a.bazitova@mail.ru