
РАЗЛИЧИЯ В ПОЧЕЧНЫХ ЭФФЕКТАХ ФУРОСЕМИДА ПРИ ВВЕДЕНИИ КРЫСАМ В УСЛОВИЯХ СУБЪЕКТИВНОГО ДНЯ И СУБЪЕКТИВНОЙ НОЧИ

А.Я. Зверева

Кафедра фармакологии
Алтайский медицинский университет
пр. Ленина, 40, Барнаул, Россия, 656038

Проведено сравнительное исследование влияния мочегонного препарата фуросемида на функцию почек у крыс после кратковременного и длительного пребывания животных в условиях освещенности (субъективный день) и темноты (субъективная ночь). Выяснилось, что введение препарата индуцировало развитие более сильного диуретического и натрийуретического эффектов у животных, находившихся в условиях субъективной ночи. Предполагается, что у крыс, являющихся ночными животными, такое различие обусловлено более высокой функциональной активностью почек в ночное время.

Ключевые слова: фуросемид, циркадианные ритмы, функция почек.

В последние годы все большее внимание привлекают проблемы хронобиологии и одного из важнейших разделов этой науки — хронофармакологии. Выяснилось, что в значительной мере эффективность и безопасность лекарственных средств зависят от влияния суточных (циркадианных) ритмов организма, что и обуславливает оптимальное время введения препаратов [1, 2]. В полной мере это относится и к диуретикам, препаратам, воздействующим на функцию почек. Ранее в нашей лаборатории было показано, что выраженность мочегонного эффекта у крыс такого мощного петлевого диуретика как фуросемид варьируется от времени его введения [3].

Цель работы. Выяснить, как влияют на активность фуросемида у крыс попытки изменить нормальный суточный ритм жизни этих животных.

Материал и методы исследования. В первой серии экспериментов, проведенных в летне-осенний период, 30 крыс Wistar обоего пола массой 220—250 г в течение недели выдерживали в условиях нормального светового режима, характерного для Юга Западной Сибири в этот период времени (по 12 часов темного и светлого времени) для определения исходных показателей функции почек. Затем на сутки часть животных помещали в условия постоянной освещенности (субъективный день), а вторую половину — в условия полной темноты (субъективная ночь), после чего внутрибрюшинно вводили фуросемид в дозе 20 мг/кг и вновь помещали на сутки в те же условия. В течение всего опыта крысы находились в индивидуальных клетках, приспособленных для сбора мочи. Измеряли суточный диурез, в собранной моче определяли содержание ионов натрия и калия, а также креатинина, экскреция которого служила мерой клубочковой фильтрации.

Во второй серии экспериментов фуросемид вводили в той же дозе после 7 суток пребывания животных на свету или в условиях полной темноты и исследовали те же параметры.

Результаты исследования. Результаты первой серии экспериментов представлены в табл. 1.

Таблица 1

Влияние фуросемида на функцию почек после пребывания крыс в течение суток в условиях субъективного дня и субъективной ночи

| Показатель | Субъективный день | | Субъективная ночь | |
|---------------------------------------|-------------------|--------------------------|-------------------|--------------------------|
| | исходный уровень | после введения препарата | исходный уровень | после введения препарата |
| Диурез, мл/сутки | 5,3 ± 0,38 | 11,5 ± 1,00 | 4,6 ± 0,36 | 14,7 ± 1,51 |
| Экскреция Na ⁺ , мкМ/сутки | 26 ± 1,7 | 1020 ± 122,2 | 30 ± 2,3 | 1190 ± 128,7 |
| Экскреция K ⁺ , мкМ/сутки | 443 ± 23,2 | 907 ± 131,1 | 471 ± 23,8 | 800 ± 80,5 |
| Экскреция креатинина, мкМ/сутки | 26 ± 1,6 | 32 ± 2,3 | 27 ± 1,4 | 37 ± 1,0 |

Примечание: здесь и в табл. 2 все показатели после введения фуросемида достоверно превышают исходный уровень соответствующей группы крыс ($p < 0,05$).

Из табл. 1 видно, что даже кратковременное воздействие на нормальные циркадианные ритмы обусловило появление общей тенденции в изменении диуретической и натрийуретической активности фуросемида. Так, если суточное мочеотделение у крыс, находившихся в условиях субъективного дня, выросло в 2,1 раза, то у животных, пребывавших в условиях субъективной ночи — в 3,2 раза. В меньшей степени такая тенденция была характерна для выделения с мочой Na⁺. Этот показатель увеличивался на 994 и 1160 мкМ/сутки соответственно. Примечательно, что под влиянием фуросемида пророст суточного диуреза и экскреции Na⁺ как днем, так и ночью сопровождался соответствующим увеличением скорости клубочковой фильтрации, что указывает на определенный вклад этого показателя в развитие диуретического эффекта препарата. При этом отметим, что в условиях субъективной ночи фильтрация возрастала в большей степени (на 37%), чем в условиях субъективного дня (на 23%).

Логично было предположить, что удлинение периодов субъективного дня и субъективной ночи должно усилить выявленную тенденцию в действии фуросемида на функцию почек. С этой целью в следующей серии экспериментов животных перед введением диуретика выдерживали на протяжении 7 суток в условиях постоянного освещения или постоянной темноты, после чего определяли исходные параметры функции почек. Результаты этой серии экспериментов представлены в табл. 2.

Таблица 2

Влияние фуросемида на функцию почек после пребывания крыс в течение 7 суток в условиях субъективного дня и субъективной ночи

| Показатель | Субъективный день | | Субъективная ночь | |
|---------------------------------------|-------------------|--------------------------|-------------------|--------------------------|
| | исходный уровень | после введения препарата | исходный уровень | после введения препарата |
| Диурез, мл/сутки | 1,9 ± 0,26 | 7,6 ± 0,83 | 3,6 ± 0,62 | 12,5 ± 1,69 |
| Экскреция Na ⁺ , мкМ/сутки | 247 ± 40,6 | 1504 ± 168,6 | 32 ± 7,0 | 1732 ± 152,4 |
| Экскреция K ⁺ , мкМ/сутки | 386 ± 36,4 | 944 ± 86,2 | 366 ± 42,8 | 1079 ± 126,8 |
| Экскреция креатинина, мкМ/сутки | 18 ± 1,9 | 25 ± 3,8 | 20 ± 2,2 | 28 ± 4,2 |

Первое, что обращает на себя внимание при анализе данных табл. 2, — резкое увеличение суточной экскреции Na⁺ после длительного пребывания жи-

вотных на свету. Этот, впервые выявленный нами феномен, может быть обусловлен длительным воздействием на ночных грызунов крыс стрессового фактора, в качестве которого выступает свет [4].

Дальнейший анализ результатов, представленных в табл. 2, показывает, что эффект фуросемида, развившийся у крыс, длительное время находившихся в условиях субъективной ночи, мало чем отличается от такового при ночном введении диуретика животным с нормально чередующимися суточными ритмами. У животных же, длительно находившихся на свету, эффект препарата был значительно слабее как относительно влияния на уровень мочеотделения (прирост 8,9 и 5,7 мл/сутки), так и на показатель экскреции Na^+ (прирост на 1700 и 1257 мкМ/сутки соответственно).

Выявленные различия могут быть обусловлены тем, что у крыс, являющихся животными, ведущими ночной образ жизни, функциональная активность почек в ночных условиях существенно выше, чем днем, что и обеспечивает разницу в мочегонном действии фуросемида.

ЛИТЕРАТУРА

- [1] *Арушанян Э.Б.* Хронофармакология. — Ставрополь: Изд-во СГМА, 2000. — 424 с.
- [2] *Ohdo S.* Chronopharmaceutics: pharmaceutics focused on biological rhythm // *Biol Pharm Bull.* — 2010. — V. 33. — № 2. — P. 1215—1220.
- [3] *Зверев Я.Ф., Брюханов В.М.* Влияние циркадных ритмов на выраженность диуретического эффекта фуросемида у крыс // *Нефрология.* — 2006. — Т. 10. — № 2. — С. 77—80.
- [4] *Брюханов В.М., Зверева А.Я.* Роль почки в регуляции суточных ритмов организма // *Нефрология.* — 2010. — Т. 14. — № 3. — С. 17—31.

RENAL EFFECT DIFFERENCES OF FUROSEMIDE IN RATS DURING SUBJECTIVE DAY AND SUBJECTIVE NIGHT

A.Ya. Zvereva

Department of pharmacology
Altai medical university
Lenin ave., 40, Barnaul, Russia, 656038

Comparative investigation of effects of diuretic medication Furosemide on the rat renal function was carried out after short-term and long-term keeping the animals under condition of light (subjective day) and darkness (subjective night).

It was found that administration of Furosemide has induced more powerful diuretic and natriuretic effects in rats during subjective night.

It was assumed that in rats, which are the nocturnal animals, such differences are caused by more expressive renal functional activity at night.

Key words: Furosemide, circadian rhythms, renal function.