

2. Изучено поведение 1,5-бис((диметил(оксо)- $\lambda^6$ -сульфанилиден)амино)-9,10-антрахинона в основно-катализируемых средах.

3. Доказано, что продуктом циклизации 1,5-бис((диметил(оксо)- $\lambda^6$ -сульфанилиден)амино)-9,10-антрахинона является 7-{[диметил(оксидо)- $\lambda^4$ -сульфанилиден]амино}нафто[1,2,3-*cd*]индол-6(2*H*)-он.

**Список литературы:**

1. Горностаев Л.М. Синтез 6-оксо-6*H*-нафто[1,2,3-*cd*]индолов / Л.М. Горностаев, В.А. Береснев, Т.И. Лаврикова, И.Л. Мезрина // ЖОрХ. – 2004. – Т. 40. – Вып. 4. – С. 555 – 556.

2. Красовицкий Б.М. Органические люминофоры / Б.М. Красовицкий, Б.М. Болотин. – М.: Химия, 1984. – 344 с.

3. Пат. №200683 (Яп.) Organic el eelement / Н. Takahashi, Y. Iizumi // Jpn. Futaba corp. С. А. – 2000. – Vol. 133. – No. 12 220 t.

4. Пат. №335160 (Герм.) Verfahren zur darstellung von semiazanthrachinonen und ihren derivaten // Farbenfabriken vorm Bayer and Co. – 1921.

5. Файн В.Я. 9,10-Антрахиноны и их применение / В.Я. Файн. – М.: Центр фотохимии РАН, 1999. – 92 с.

6. Dzeduszycka M. Synthesis of 7-охо-7*H*-naphtho[1,2,3-*de*]quinoline derivatives as potential anticancer agents active on multidrug resistant cell lines / M. Dzeduszycka, M.M. Bontemps-Gracz, B. Stefanska, S. Martelli, A. Piwkowska, M. Arciemiuik, E. Borowski // Bioorg. Medic. Chem. – 2006. – Vol. 14. – P. 2880 – 2886.

УДК 615.272.2

**Завацкий К.С., Краснова К.С., Квашнина Е.М., Бахтин В.М., Изможерова Н.В.**

**МЕХАНИЗМЫ РЕАБСОРБЦИИ ИОНОВ В ПЕТЛЕ ГЕНЛЕ И  
ФАРМАКОДИНАМИКА ФУРОСЕМИДА**

Кафедра фармакологии и клинической фармакологии  
Уральский государственный медицинский университет  
Екатеринбург, Российская Федерация

**Zavatsky K.S., Krasnova K.S., Kvashnina E.M., Bakhtin V.M., Izmozherova N.V.**

**MECHANISMS OF REABSORPTION OF IONS IN THE HENLE'S LOOP  
AND FUROSEMIDE PHARMACODYNAMICS**

Department of pharmacology and clinical pharmacy.  
Ural State Medical University  
Ekaterinburg, Russian Federation

E-mail: [kirill.zavatsky@yandex.ru](mailto:kirill.zavatsky@yandex.ru)

**Аннотация.** В статье дается объяснение механизмов реабсорбции ионов в толстой части восходящего колена петли Генле. Рассматривается принцип действия одного из ключевых представителей «петлевых» диуретиков – фуросемида.

**Annotation.** The article explains mechanisms of reabsorption of ions in the thick segment of the ascending limb of Henle's loop. The principle of action of one of the key representatives of "loop" diuretics, Furosemide, is examined.

**Ключевые слова:** реабсорбция,  $\text{Na}^+/\text{K}^+/\text{2Cl}^-$ -ко-транспортер, Фуросемид, диуретики.

**Key words:** reabsorption,  $\text{Na}^+/\text{K}^+/\text{2Cl}^-$ -cotransporter, Furosemide, diuretics.

### **Введение**

В кардиологии для лечения хронической сердечной недостаточности используют «петлевые» диуретики. В своей структуре они содержат остаток амида сульфаниловой кислоты, блокирующий  $\text{Na}/\text{K}/\text{2Cl}$  ко-транспортер в толстой восходящей части петли Генле. В статье уделено внимание механизмам действия одного из представителей «петлевых» диуретиков – фуросемиду.

**Цель исследования** – проанализировать механизмы реабсорбции ионов в петле Генле и механизм действия петлевых диуретиков на примере фуросемида.

### **Результаты исследования и их обсуждение**

Петля Генле представляет собой часть нефрона, которая соединяет проксимальный и дистальный извитые канальцы и участвует в сохранении ионов в интерстициальной жидкости в мозговом веществе почки. В толстой части восходящего колена петли Генле 20% - 25% отфильтрованных ионов натрия и хлора всасывается с помощью  $\text{Na}^+/\text{K}^+/\text{2Cl}^-$  - ко-транспортера (NKCC2, BSC1), находящегося на апикальной мембране эпителиальных клеток. NKCC имеет 2 изоформы: NKCC-1 и NKCC -2. Первая изоформа отсутствует в почке. NKCC-2 локализуется на столбчатых эпителиоцитах, выстилающих толстую восходящую часть петли Генле, а также на клетках темного пятна [2]. Это белок, функция которого – вторичный активный транспорт ионов натрия, калия и хлора обратно в клетки. Данный белок способен транспортировать ионы лишь в одном направлении, поэтому называется симпортером. Он поддерживает электронейтральность, перемещая два положительно заряженных растворенных вещества (натрий и калий) рядом с двумя частями отрицательно заряженного растворенного вещества (хлорида).

NKCC2 является мембранным белком, кодируемым геном SLC12A1. Работа данного переносчика зависит от  $\text{Na}^+/\text{K}^+$ -АТФазы, отвечающей за перенос накопленных в клетке ионов натрия в интерстиций через базолатеральную мембрану. Благодаря активности  $\text{Na}^+/\text{K}^+$ -АТФазы создается концентрационный градиент, энергия которого используется  $\text{Na}^+/\text{K}^+/\text{2Cl}^-$ -ко-транспортером. NKCC2 переносит ионы в стехиометрическом соотношении  $1\text{Na}^+ : 1\text{K}^+ : 2\text{Cl}^-$ . Рядом с натрий-калиевым насосом локализуются каналы внутреннего выпрямления Kir4.1 / Kir5.1 (кодируемые KCNJ10 и KCNJ16 соответственно), которые

осуществляют рециклизацию ионов калия, то есть доставку к внеклеточному сайту связывания и выведение через базолатеральную мембрану в интерстиций. Отток  $K^+$  через Kir4.1 / Kir5.1 ведет к гиперполяризации мембраны и способствует снижению внутриклеточной концентрации  $Cl^-$  за счет его транспорта через хлоридные каналы Kb и Ka (CLC-Kb; CLC-Ka). Таким образом, каналы Kir4.1 / Kir5.1 являются важными детерминантами трансэпителиального напряжения и обеспечивают движущую силу, контролирующую реабсорбцию  $Na^+$  и секрецию  $K^+$  [3].

Из-за ограниченного количества катионов калия в канальцевой жидкости поглощение одновалентных ионов через NKCC2 сильно зависит от эффективной рециркуляции  $K^+$  через апикальную мембрану. На апикальной мембране располагается наружный калиевый АТФ-зависимый канал ROMK1 (Kir.1.1), кодируемый геном KCNJ1. Его функция заключается в выведении катионов калия обратно из цитозоля в мочу.

Благодаря действию  $Na^+/K^+$ - АТФазы и высокой проницаемости ионов калия через калиевые каналы происходит непрерывный транспорт ионов натрия в интерстициальную жидкость и устанавливается разность потенциалов базолатеральной мембраны. В результате перечисленные выше процессы создают отрицательный заряд в интерстиции и положительный заряд в просвете канальца, который дополнительно приводит к параклеточной реабсорбции как  $Na^+$ , так и двухвалентных катионов,  $Ca^{2+}$  и  $Mg^{2+}$ . Эти ионы проникают в эпителий толстого участка восходящего колена петли Генле через параклеточные поры, сформированные двумя видами белка клаудина, CLDN16 и CLDN19. В регуляции реабсорбции кальция и магния принимает участие белок клаудин-14 (CLDN14), входящий в состав гемидесмосом клеток эпителия петли Генле. Он ингибирует всасывание  $Ca^{2+}$  и  $Mg^{2+}$  путем закрытия каналов, образованных протеинами клаудином-16 (CLDN16) и 19 (CLDN19) в гемидесмосомах. Повышение интерстициальной концентрации кальция и магния активирует базолатеральный кальций-чувствительный рецептор (CaSR, G-белок-связанный), через сигнал которого начинает экспрессироваться клаудин-14, снижающий активность NKCC2 и напрямую модулирующий проницаемость параклеточного кальция и магния.

Вслед за ионами натрия, калия и хлора по градиенту осмотического давления в интерстиций движется вода.

Действие петлевых диуретиков, в т. ч. фуросемида, основывается на том, что они нарушают реабсорбцию ионов  $Na^+$ ,  $Cl^-$  в толстом сегменте восходящей части петли Генле. Как следствие, из крови выходит большее число ионов  $Na^+$ ,  $Cl^-$ , изменяется осмотическое давление в сторону выхода воды из крови в просвет петли. Также по этой причине выделение ионов  $K^+$ ,  $Ca^{2+}$ ,  $Mg^{2+}$  усиливается. Данный механизм называется вторично-опосредованным выведением воды.

Фуросемид ингибирует NKCC2, связываясь с транслокационным карманом на внеклеточной поверхности ко-транспортера, останавливая ток ионов, тем самым нарушая реабсорбцию натрия в толстой восходящей части

петли Генле [8]. Вторично он снижает реабсорбцию калия, что сопровождается увеличением скорости канальцевого кровотока и усилением секреции калия и гипокалиемией. Столбчатый эпителий непроницаем для воды, и транспорт ионов осуществляется исключительно за счет белков-транспортеров [7].

При приеме фуросемида нарушается гомеостаз  $\text{Ca}^{2+}$  и  $\text{Mg}^{2+}$ , так как снижается трансэпителиальный градиент напряжения в толстой восходящей части петли Генле вследствие ингибирования механизма, генерирующего эту разность. Таким образом, петлевой диуретик способствует гиперкальциурии и гипермагнезиурии.

#### **Выводы:**

1. В толстой восходящей части петли Генле катион натрия, калия и два аниона хлора реабсорбируются с помощью  $\text{Na}^+/\text{K}^+/\text{2Cl}^-$ -ко-транспортера. Катионы калия транспортируются в интерстиций через  $\text{Kir}4.1 / \text{Kir}5.1$  и в обратно в мочу -  $\text{Kir}1.1$ . Перемещение  $\text{Ca}^{2+}$  и  $\text{Mg}^{2+}$  регулируют белки - клаудины 14, 16 и 19.

2. Фуросемид блокирует  $\text{Na}^+/\text{K}^+/\text{2Cl}^-$  - ко-транспортер, тем самым резко увеличивает осмотическое давление первичной мочи, повышает секрецию воды и выведение катионов кальция и магния с мочой.

3. Гипотензивное действие фуросемида состоит в уменьшении объема циркулирующей крови за счет увеличения натрийуреза и диуреза.

#### **Список литературы:**

1. Castrop Hayo. Physiology and pathophysiology of the renal  $\text{Na-K-2Cl}$  cotransporter (NKCC2) / Hayo Castrop, Ina Maria Schießl // American Journal of Physiology - Renal Physiology. 2014. Vol. 307(9). P. F991-F1002. doi: 10.1152/ajprenal.00432.2014.

2. Everything we always wanted to know about furosemide but were afraid to ask / Xiaohua Huang, Evert Dorhout Mees, Pieter Vos, Shereen Hamza, Branko Braam // American Journal of Physiology - Renal Physiology. 2016. Vol. 310(10). P. F958-F971. doi: 10.1152/ajprenal.00476.2015.

3. Manis Anna D. Expression, localization, and functional properties of inwardly rectifying  $\text{K}^+$  channels in the kidney / Anna D. Manis, Matthew R. Hodges, Alexander Staruschenko, Oleg Palygin // American Journal of Physiology - Renal Physiology. 2020. Vol. 318(2). P. F332–F337.

4. Molecular characteristics and physiological roles of  $\text{Na}^+/\text{K}^+/\text{Cl}^-$ -cotransporter 2 / Andree-Anne Marcoux, Laurence E. Tremblay, Samira Slimani, Marie-Jeanne Fiola, Fabrice Mac-Way, Alexandre P. Garneau, Paul Isenring // J Cell Physiol. 2021. Vol. 236(3). P. 1712–1729.

5. Moor Matthias B. Ways of calcium reabsorption in the kidney / Matthias B. Moor, Olivier Bonny // American Journal of Physiology - Renal Physiology. 2016. Vol. 310(11). P. F1337-F1350.

6. Mosaic expression of claudins in thick ascending limbs of Henle results in spatial separation of paracellular  $\text{Na}^+$  and  $\text{Mg}^{2+}$  transport / Susanne Milatz, Nina Himmerkus, Vera Christine Wulfmeyer, Hoorah Drewell, Kerim Mutig, Jianghui Hou,

Tilman Breiderhoff, Dominik Müller, Michael Fromm, Markus Bleich, Dorothee Günzel // Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America. 2017. Vol. 114(2). P. E219–E227.

7. Natochin Yu. V. Vasopressin receptor subtypes and renal sodium transport / Yu. V. Natochin, D. V. Golosova // Vitamins and Hormones. 2020. Vol. 113. P. 239-258.

8. Ogata H. Bioavailability of two preparations of furosemide and their pharmacological activity in normal volunteers / H. Ogata; S. Zugarni; A. Ejima; Y. Kawatsu // European Journal of Clinical Pharmacology. 1983. Vol. 24(6). P. 791–796.

9. Todd Alexander R. Effect of Diuretics on Renal Tubular Transport of Calcium and Magnesium / Alexander R. Todd, Dimke Henrik // American Journal of Physiology - Renal Physiology. 2017. Vol. 312(6). P. F998-F1015.

10. Zacchia Miriam. The importance of the thick ascending limb of Henle's loop in renal physiology and pathophysiology / Miriam Zacchia, Giovanna Capolongo, Luca Rinaldi, Giovambattista Capasso // International Journal of Nephrology and Renovascular Disease. 2018. Vol. 11. P. 81–92.

УДК: 615.211

**Захаркина Е.С., Гайсина Е.Ф.**

**ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ: ПРИМЕНЕНИЕ МЕСТНЫХ АНЕСТЕТИКОВ  
ГРУППЫ АМИДОВ У ПАЦИЕНТОВ ГРУППЫ РИСКА НА  
СТОМАТОЛОГИЧЕСКОМ ПРИЁМЕ**

Кафедра фармакологии и клинической фармакологии  
Уральский государственный медицинский университет  
Екатеринбург, Российская Федерация

**Zakharkina E.S., Gaysina E.F.**

**LITERATURE REVIEW: THE USE OF LOCAL ANESTHETICS OF THE  
AMIDE GROUP IN PATIENTS AT RISK AT A DENTAL APPOINTMENT**

Department of Pharmacology and Clinical Pharmacology  
Ural state medical university  
Yekaterinburg, Russian Federation

E-mail: [ekaterina-zaharkina000@mail.ru](mailto:ekaterina-zaharkina000@mail.ru)

**Аннотация.** Врач – стоматолог в своей ежедневной практике должен тщательно осуществлять подбор местноанестезирующих препаратов для пациентов группы риска. Необходимо учитывать состав карпул: содержание вазоконстриктора (адреналина), консервантов. Рассматривать возможность взаимодействия компонентов местноанестезирующего раствора с препаратами, применяемыми пациентом для лечения сопутствующей патологии, а также фармакокинетику и фармакодинамику препарата.