

*І.Л. Куковська*

## **ВПЛИВ ДАЛАРГІНУ НА ФУНКЦІОНАЛЬНИЙ СТАН НИРОК У ЩУРІВ ЗА УМОВ ВОДНОГО НАВАНТАЖЕННЯ**

Кафедра фармакології (зав. – проф. Р.Б.Косуба)  
Буковинської державної медичної академії

**Резюме** Досліджено вплив багаторазового (7 днів) введення даларгіну (500 мкг/кг) на функціональний стан нирок у щурів. Встановлено збільшення діурезу, підвищення швидкості клубочкової фільтрації зі зменшенням концентрації креатиніну в плазмі крові, активацію кислотовидільної функції нирок, а також суттєве зниження концентрації білка в сечі та його екскреції.

**Ключові слова:** даларгін, нирки, фільтрація, реабсорбція.

**Вступ.** Система ендогенних опіоїдних пептидів - енкефалінів та ендорфінів відіграє важливу роль у фізіологічній регуляції багатьох функцій організму. Широкий спектр фармакологічної активності першого синтетичного аналога лей-енкефаліна - даларгіну, синтезованого в лабораторії синтезу пептидів наукового кардіологічного центру РАМН, свідчить про багатогранність функцій ендогенних опіатів та їх синтетичних аналогів. Даларгіну властиві антиульцеровгенна [2], кардіопротекторна [4], вазодилатуюча [6] та інші дії. Дані літератури також свідчать, що даларгін впливає і на деякі показники водно-сольового обміну [1, 10]. Однак, результати досліджень суперечливі, а механізми впливу на функції нирок залишаються не вивченими.

Відомо, що за умов патології кількість енкефалінів у організмі зростає [5], що сприяє оптимізації процесів відновлення змінених функцій. Ймовірно допустити, що введення даларгіну за умов стимуляції волюморцепторів водним навантаженням, мало би сприяти раціональному відновленню гідроїонної рівноваги.

**Мета дослідження.** Вивчити вплив даларгіну на функцію нирок у щурів за умов водного навантаження.

**Матеріали та методи.** Досліди проведено на нелінійних статевозрілих лабораторних білих щурах масою 0,160-0,180 кг. Тварин утримували на стандартному харчовому режимі без обмежень у вживанні їжі та води. Даларгін вводили внутрішньоочеревинно щоденно о 10 год ранку в дозі 500 мкг/кг в об'ємі 5,0 мл на 1 кг маси тіла впродовж 7 днів. Контрольні тварини отримували еквівалентну кількість розчинника (дистильована вода). Через 30 хв після останньої ін'єкції в обох групах тварин здійснювали об'ємне навантаження шляхом введення в шлунок через зонд водопровідної води в кількості 5 % від маси тіла. Після цього тварин поміщали на 2 год у індивідуальні клітки для збирання сечі. Тварин забивали шляхом декапітації на фоні легкого ефірного наркозу. Кров забирали в оброблені гепарином пробірки, центрифугували впродовж 15 хв за 3000 об/хв. У сечі та плазмі крові визначали вміст іонів натрію та калію методом полум'яної фотометрії на "ФПЛ-1", креатинін у сечі визначали за Фоліним [3], у плазмі крові - за

Поппером [9] із наступним колориметруванням на спектрофотометрі “СФ-46”. Білок у сечі визначали за реакцією осадження сульфосаліциловою кислотою [11], рН сечі - на мікробіоаналізаторі “ОР-210/2”, нелеткі кислоти, аміак сечі - методом титрування. Отримані результати оброблено статистично за програмою “Statgrafics”. Вірогідність отриманих даних знаходили за таблицями Стьюдента.

**Результати дослідження та їх обговорення.** Дані проведених експериментів свідчать, що за тривалого (7 днів) введення даларгіну після водного навантаження спостерігалось збільшення в 1,2 рази діурезу у порівнянні з контрольними тваринами (табл.1). Швидкість клубочкової фільтрації при цьому збільшувалася у 2,4 рази, що і зумовило зниження концентрації креатиніну в плазмі крові у 1,6 рази. Концентрація креатиніну в сечі суттєво не змінювалася. Відповідно до збільшення клубочкової фільтрації вірогідно зростала реабсорбція води в канальцях нирок. Значно зменшувалася концентрація та екскреція з сечею білка, що особливо підтверджують стандартизовані на 100 мкл клубочкового фільтрату показники (в 10,9 раз). Концентрація іонів калію у дослідних тварин практично не змінювалася, екскреція його мала деяку тенденцію до зростання.

Встановлений вплив даларгіну на діяльність судинно-клубочкового апарату нефрону може бути наслідком стимулюючого впливу опіоїдних

Таблиця 1

Вплив тривалого (7 днів) введення даларгіну (500 мкг/кг) на екскреторну функцію нирок у щурів ( $x \pm Sx$ )

№№ п/п	Досліджувані показники	Контроль n=10	Даларгін n=10
1	Діурез, мл/2 год	3,26 ± 0,15	4,04 ± 0,22 *
2	Концентрація K <sup>+</sup> , ммоль/л	6,64 ± 0,97	6,65 ± 0,50
3	Екскреція K <sup>+</sup> , мкмоль/2 год	21,61 ± 3,18	27,59 ± 3,43
4	Концентрація креатиніну в сечі, ммоль/л	1,08 ± 0,06	0,91 ± 0,05
5	Концентрація креатиніну в плазмі крові, мкмоль/л	71,12 ± 5,80	43,90 ± 4,34 *
6	Концентраційний індекс ендogenous креатиніну, од.	12,31 ± 1,48	22,70 ± 2,57 *
7	Клубочкова фільтрація, мкл/хв	315,97 ± 26,62	745,25 ± 79,35 *
8	Відносна реабсорбція води, %	90,50 ± 0,81	95,02 ± 0,58 *
9	Концентрація білка в сечі, г/л	0,089 ± 0,007	0,016 ± 0,002 *
10	Екскреція білка, мг/2 год	0,29 ± 0,02	0,066 ± 0,01 *
11	Екскреція білка, мг/100 мкл клубочкового фільтрату	0,098 ± 0,009	0,009 ± 0,001 *

Примітка. \* - різниця вірогідна у порівнянні з контролем ( $p < 0,05$ ).

нейропептидів на простациклінсинтетазу, що призводить до значного збільшення простациклін-тромбоксанового коефіцієнта [8]. Можливо, даларгін викликає вазодилатацію за рахунок пригнічення синтезу реніну [14] та гальмування секреції вазопресину [13].

Результати дослідження впливу багаторазового введення даларгіну на іонорегулюючу функцію нирок наведено в табл. 2. Дані свідчать, що препарат суттєво не змінював транспорт іонів натрію, мала місце деяка тенденція до зростання його екскреції. У відповідності до прискорення швидкості клубочкової фільтрації фільтраційний заряд іонів натрію збільшувався в 2,5 рази. Екскретована фракція натрію залишалася на рівні контрольних даних, оскільки статистично вірогідно в стільки ж разів зростала реабсорбована його фракція. Реабсорбція натрію збільшувалася як за рахунок посилення транспорту натрію в проксимальному (у 2,6 рази), так і дистальному (у 1,3 рази) відділах нефрону. Не виключено, що збільшення проксимального транспорту під впливом даларгіну могло бути обумовлено активацією бомбезинергічних систем [7], а зменшення стандартизованого за об'ємом клубочкового фільтрату показника дистальної реабсорбції натрію свідчить про

Таблиця 2

**Вплив тривалого (7 днів) введення даларгіну (500 мкг/кг)  
на екскрецію нирками іонів натрію у щурів ( $x \pm Sx$ )**

№№ п/п	Досліджувані показники	Контроль n = 10	Даларгін n = 10
1	Концентрація $Na^+$ в сечі, ммоль/л	$0,71 \pm 0,16$	$0,65 \pm 0,04 *$
2	Екскреція $Na^+$ , мкмоль/ 2 год	$2,16 \pm 0,43$	$2,65 \pm 0,20$
3	Концентрація $Na^+$ в плазмі крові, ммоль/л	$139,71 \pm 0,60$	$147,25 \pm 3,36$
4	Фільтрована фракція $Na^+$ , мкмоль/хв	$44,13 \pm 3,74$	$110,54 \pm 12,67 *$
5	Екскретована фракція $Na^+$ , мкмоль/хв	$0,018 \pm 0,004$	$0,020 \pm 0,002$
6	Реабсорбована фракція $Na^+$ , мкмоль/хв	$44,11 \pm 3,74$	$110,52 \pm 12,67 *$
7	Дистальний транспорт $Na^+$ , мкмоль/2 год	$453,76 \pm 21,70$	$592,50 \pm 35,59 *$
8	Проксимальний транспорт $Na^+$ , мкмоль/ хв/0,1 кг маси тіла	$4,84 \pm 0,45$	$12,67 \pm 1,51 *$
9	Кліренс вільної від $Na^+$ води, мл/2 год	$3,24 \pm 0,15$	$4,02 \pm 0,22 *$
10	Екскреція $Na^+$ , мкмоль/ 100 мкл клубочкового фільтрату	$0,72 \pm 0,12$	$0,40 \pm 0,05 *$
11	Проксимальний транспорт $Na^+$ , мкмоль/ 100 мкл клубочкового фільтрату	$12,64 \pm 0,11$	$14,00 \pm 0,36 *$
12	Дистальний транспорт $Na^+$ , мкмоль/ 100 мкл клуб. фільтрату	$1,32 \pm 0,11$	$0,72 \pm 0,08 *$

Примітка. \* - різниця вірогідна у порівнянні з контролем ( $p < 0,05$ ).

Таблиця 3

**Вплив тривалого (7 днів) введення даларгіну (500 мкг/кг)  
на кислотовидільну функцію нирок у щурів ( $x \pm Sx$ )**

№№ п/п	Досліджувані показники	Контроль n = 10	Даларгін n = 10
1	pH сечі	6,74 ± 0,06	5,90 ± 0,06 *
2	Екскреція титрованих кислот, мкмоль/2 год	54,58 ± 15,77	182,62 ± 17,68 *
3	Екскреція аміаку, мкмоль/2 год	190,59 ± 17,11	240,77 ± 19,65
4	Амонійний коефіцієнт, од.	6,54 ± 1,30	1,36 ± 0,07 *
5	Концентрація активних іонів водню, мкмоль/л	0,22 ± 0,03	1,33 ± 0,14 *
6	Екскреція активних іонів водню, нмоль/2 год	0,70 ± 0,12	5,26 ± 0,59 *
7	Екскреція активних іонів водню, нмоль/100 мкл клубочкового фільтрату	0,24 ± 0,04	0,79 ± 0,14 *
8	Екскреція титрованих кислот, мкмоль/100 мкл клубочкового фільтрату	16,89 ± 4,40	27,46 ± 4,52
9	Екскреція аміаку, мкмоль/100 мкл клубочкового фільтрату	62,78 ± 4,83	35,98 ± 5,27 *

**Примітка.** \* - різниця вірогідна у порівнянні з контролем ( $p < 0,05$ ).

зниження інтенсивності альдостеронзалежних процесів дистального транспорту цього іону.

Певні зміни в діяльності нирок під впливом даларгіну відбувалися і у кислотовидільній їх функції (табл. 3). Вірогідно змістився в кислому напрямку рН сечі. Активація кислотовидільної функції обумовлена підвищенням кислотного навантаження нефрону та адекватним збільшенням інтенсивності ацидогенезу.

Деяке підвищення екскреції аміаку не мало вірогідних значень, однак стандартизований її показник (на 100 мкл клубочкового фільтрату) свідчить про вірогідне (у 1,7 рази) зменшення його екскреції.

Отримані результати в цілому відповідають відомим нирковим ефектам ендогенних опіоїдів [1]. Враховуючи наявність у енкефалінів кардіопротекторної дії [4], не виключено, що деякі ефекти даларгіну можуть бути зумовлені його впливом на натрійуретичні системи, зокрема, на синтез і секрецію передсердного натрійуретичного пептиду, який, як відомо, збільшує швидкість клубочкової фільтрації, пригнічує секрецію вазопресину та знижує синтез альдостерону [15,16].

#### **Висновки.**

1. Даларгін у дозі 500 мкг/кг за багаторазового (7 днів) введення після водного навантаження підвищує швидкість клубочкової фільтрації і збільшує діурез.

2. Препарат суттєво не впливає на виділення іонів натрію та калію і значно зменшує вміст білка в сечі.

3. Даларгін активує кислотовидільну функцію нирок.

**Література.** 1. Айзман Р.И., Душина Е.Н., Слепушкин В.Д., Михайлова Н.Н. Влияние энкефалинов на водно-солевой обмен у крыс в онтогенезе //Бюлл. эксперим. биологии и медицины. - 1993. -Т. 116, N 8. - С. 158-161. 2. Александрова В.А., Рычкова С.В. Даларгин - фармакологические и клинические аспекты // Педиатрия. - 1993. -N3. -С. 101 - 104. 3. Берхин Е.Б., Иванов Ю.И. Методы экспериментального исследования почек и водно-солевого обмена. – Барнаул: Алтайское книжн. изд., 1972. - 60 с. 4. Дворцин Г.Ф. Кардиопротекторный эффект нового отечественного синтетического аналога эндогенных опиоидов при стрессе, вызванном тотальной ишемией миокарда, и некоторые его механизмы //Пат.физиол. и экпер. терапия. - 1990. -N2. -С. 13- 16. 5. Дмитриева О.Ф., Иванников И.О., Быков И.И. и др. Уровни эндорфинов при язвенной болезни и инфаркте миокарда //Нейропептиды в эксперименте и клинической практике. - Медицина, 1986. -С. 108 - 111. 6. Золотов Г.К., Дудко В.А., Соколов Г.Е. Патогизиологическая и клиническая оценка эффективности даларгина при лечении облитерирующих заболеваний артерий нижних конечностей //Кардиология. - 1990. - Т. 30, N 7. - С. 77-79. 7. Кухарчук О. Л. Патогенетична роль та методи корекції інтегративних порушень гормонально-месенджерних систем регуляції гомеостазу натрію при патології нирок: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук: 14.03.05/Одеський мед. ін-т. - Одеса, 1996. - 37 с. 8. Лишманов Ю. Б., Травков Ю.А., Федотова Т. В., Реброва Т. Ю. Влияние опиоидных нейропептидов на систему простагландинов и процессы перекисного окисления липидов в миокарде при его стрессорном повреждении //Бюл. экпер. биол. и мед. - 1991, Т. С XI, N 6. - С. 619 - 621. 9. Мерзон А.К. Современные представления о почечном кровообращении и клубочковой фильтрации //Физиология почек и водно-солевого обмена. - К., Наукова думка, 1974. - С. 16-26. 10. Михайлова Н.Н., Слепушкин В.Д., Вялова В.Н. Влияние даларгина на показатели водно-солевого обмена у крыс при краш-синдроме //Вестн. интенсивной терапии. - 1994. - N 1. - С. 47 - 49. 11. Михеева А.И., Богодарова И.А. К методике определения общего белка в моче на ФЭК-56 // Лаб дело. - 1969. - N 7. - С. 441 - 442. 12. Рябов С.И., Наточин Ю.В., Бондаренко В.Б. Диагностика болезней почек. - Л., Медицина, 1979. - 254 с. 13. Yamada T., Nakao K., Itoh H., et al. Opioid modulation of vasopressin secretion in conscious rats //Clin. and Exp. Hypertens A. -1988. -V.10, Suppl. 1 - P. 361 - 367. 14. Koyama S., Hosomi H. Renal opiate receptor mediation of renin secretion to renal nerve stimulation in the dog //“Amer. J. Physiol.”, 1986, 250, N 6, Pt 2, P. 973 - 979. 15. Laczfi F., Vecsernyes M., Kovacs G.L., et al. The effect of atrial natriuretic factor on arginine -8-vasopressin and oxytocin levels in various drain regions and plasma //Exp. and clin. endocrinol. - 1988 -V.92, N 3. -P. 328 - 334. 16. Pruszczyński W. Przedsionkowy peptyd natriuretyczny //“Pol. tyd. Lek”, 1987, V.42, N 47, P. 1485-1487.

## DALARGIN EFFECT ON THE FUNCTIONAL STATE OF THE RAT'S KIDNEYS UNDER CONDITIONS OF WATER LOAD

*I.L. Kukovska*

**Abstract.** The effect of multiple (7 days) dalargin administration (500mg/kg) on the functional state of the kidneys has been investigated on albino rats. An increase of diuresis, a rise of the glomerular filtration rate with a decrease of the creatinine concentration in the blood plasma and a significant fall of the protein concentration in the urine and its excretion have been established.

**Key words:** dalargin, kidneys, filtration, reabsorption.

Bukovinian State Medical Academy (Chernivtsi)