

шень процесів мінералізації кісткової тканини. На 72 самцях білих щурів через 7, 15, 30 та 60 днів після одноразового загального рентгенівського опромінення дозою 2,66 Гр і місцевого опромінення дозою 40 Гр вивчали ультраструктуру парафолікулярних клітин з використанням стандартних методик трансмісійної електронної мікроскопії. Виявлено, що одноразове загальне опромінення дозою 2,66 Гр призводить до дегрануляції, яка супроводжується посиленням білкового синтезу та накопиченню секреторних гранул на фоні активації процесів дегрануляції. Після одноразового місцевого опромінювання дозою 40 Гр у щитовидній залозі щурів спостерігаються парафолікулярні клітини із різним ступенем структурних змін тісно пов'язаних із зниженням функціональної активності. Чим більше часу минуло після опромінення. Тим більша частина парафолікулярних клітин структурно змінена.

Ключові слова: щитовидна залоза, ультраструктура, рентгенівське випромінювання.

Kuvenyova O.N. The thyroid parafollicular cells ultrastructure of rats effected by ionizing radiation // Український медичний альманах. – 2001. – Том 4, №5. – С.67-71.

To evaluate the influence of different dose X-ray radiation on the subcellular structure of thyroid parafollicular cells in rats and its functional state with the aim of determining the mechanisms of the disturbances of process mineralization in boneal tissue. The study in volved 72 write rats. Thyroid parafollicular cells ultrastructure was investigation 7, 15, 30 and 60 days after total X-ray irradiation dose of 2,66 Gy and local X-ray irradiation dose of 40 Gy using standart techniques of trasmission electron microscopy. It has been established thyroid parafollicular cells respond to total X-ray irradiation at the dose of 2,66 Gy by early degranulation accompanied by increanse in protein synthesis followed by accumulation of secretory grains against the back ground of degranulation activation. Appear the different degree of the structural changes of the thyroid parafollicular cells after local X-ray irradiation at the dose of 40 Gy. With the increase of the term after the exposure the number of the parafollicular cells with structural changes increases.

Key words: thyroid gland, ultrastructure, X-ray irradiation.

УДК: 612.464:577.112.6-092.9

© Куковська І.Л., 2001

СИНТЕТИЧНИЙ АНАЛОГ ЛЕЙ-ЕНКЕФАЛІНУ ДАЛАРГІН – ДОЗОЗАЛЕЖНИЙ ВПЛИВ НА НИРКИ Куковська І.Л.

Кафедра фармакології (зав. – проф. Косуба Р.Б.)

Буковинська державна медична академія.

Ключові слова: даларгін, діурез, функція нирок, дозозалежні ефекти.

На основі чисельних досліджень сформувався уява про існування в організмі системи ендогенних опіюїдних пептидів, яка приймає участь в регуляції больової чутливості, діяльності серцево-судинної системи, травного каналу та ін. [1,2]. Багатогранністю ефектів ендогенних опіюїдів володіє і синтетичний аналог лейцин-енкефаліну – даларгін. В експериментальних дослідженнях даларгін використовують у досить широкому діапазоні доз – від 0,1 мкг/кг до 1500мг/кг, що позначається на особливостях його фармакодинаміки [1,3]. У клініці препарат проявляє високу терапевтичну активність при виразковій хворобі шлунку та дванадцятипалої кишки, гострому панкреатиті, недостатності кровообігу [3,4]. Суперечливі дані існують щодо впливу даларгіну на функціональний стан нирок [5,6]. Метою даного дослідження стало вивчення впливу даларгіну на екскреторну та іонорегулюючу функції нирок у залежності

від уведеної дози за умов одноразового та курсового його застосування.

Матеріали та методи. Досліди проведені на 80 статевозрілих лабораторних білих щурах масою 120–160 г, яких утримували на постійному водно-харчовому раціоні. У перших серіях експерименту вивчали вплив одноразового внутрішньочеревинного введення різних доз даларгіну (10, 100, 250, 500, 1000мкг/кг в об'ємі 0,5 мл/100 г маси) на функціональний стан нирок. Контрольні тварини отримували еквівалентний об'єм розчинника (дистильована вода). Через 30 хв. Тварин гідратували пероральним введенням водогінної води (5% від маси тіла) і поміщали на 2 год. В індивідуальні клітки для збирання сечі, в якій визначали вміст креатиніну, іонів натрію та калію. У наступних серіях експерименту досліджували зміни функціонального стану нирок тварин після курсового (7-денного) введення пре-

парату в дозах 50 та 500 мкг/кг також за умов аналогічного водного навантаження. Після збору сечі під легкою ефірною анестезією проводили евтаназію шляхом декапітації і забирали кров для досліджень. Креатинін у сечі визначали за фоліним, у плазмі крові – за Поппером [7] з наступним колориметруванням на спектрофотометрі СФ-46. Вміст іонів натрію та калію визначали методом фотометрії полум'ям на ФПЛ-1, білок у сечі – за реакцією осадження сульфосаліциловою кислотою [7]. Статистичну обробку отриманих даних проводили методом варіаційної статистики з використанням t-критерію Стьюдента.

Результати досліджень та їх обговорення. Наведені в табл.1 дані свідчать, що із збільшенням дози даларгіну (10-1000мкг/кг) простежується тенденція до посилення гідруре-

тичної реакції нирок. Вірогідне посилення діурезу (на 21%) спостерігалось при введенні даларгіну у дозі 500 мкг/кг, хоча при подальшому збільшенні дози в 2 рази (1000 мкг/кг) діурез суттєво не відрізнявся від контрольної групи. У діапазоні доз 250–1000 мкг/кг під впливом препарату зростала концентрація і екскреція з сечею ендogenous креатиніну (в 2,5–1,9 разів відповідно), що свідчить про збільшення швидкості клубочкової фільтрації. Одноразове введення даларгіну незалежно від застосованої дози виразно не впливало на виведення іонів натрію. Концентрація іонів калію в сечі при використанні менших доз препарату (10–100 мкг/кг) мала тенденцію до зниження, в той час, як при збільшенні дози (250-1000 мкг/кг), навпаки, концентрація та екскреція іонів калію зростала в 1,6 – 1,7 разів порівняно з контрольною групою тварин.

Таблиця 1. Вплив одноразового введення різних доз даларгіну на функціональний стан нирок у щурів ($X \pm sx$).

осліджувані показники	Контроль N=7	10 мкг/кг n=7	100 мкг/кг n=7	250 мкг/кг n=7	500 мкг/кг n=7	1000 мкг/кг n=7
діурез, Мл/2 год	3,47±0,18	3,68±0,15	3,63±0,15	4,01±0,22	4,20±0,16 P<0,05	3,54±0,22
концентрація креатиніну, моль/л	0,39±0,04	0,48±0,03	0,40±0,03	0,74±0,04 P<0,002	0,83±0,05 P<0,001	0,73±0,04 P<0,02
екскреція креатиніну, ммоль/год	1,38±0,19	1,78±0,15	1,44±0,11	2,97±0,21 P<0,01	3,51±0,30 P<0,002	2,59±0,23 P<0,02
концентрація K ⁺ , ммоль/л	4,79±0,42	3,50±0,27 P<0,05	3,21±0,24 P<0,05	5,36±0,52	8,43±0,68 P<0,01	8,36±0,72 P<0,01
екскреція K ⁺ , ммоль/год	16,73±1,96	12,94±1,21	11,58±0,87	21,33±2,27	27,21±1,60 P<0,01	30,34±4,14 P<0,05
концентрація Na ⁺ , ммоль/л	0,76±0,10	0,61±0,07	0,57±0,06	0,64±0,04	0,73±0,08	0,66±0,02
екскреція Na ⁺ , ммоль/2 год	2,69±0,42	2,20±0,23	2,06±0,22	2,59±0,22	3,11±0,48	2,35±0,22

Примітка: p – показник вірогідності відносно контролю.

У наступних серіях дослідів вивчали функціональний стан нирок після багаторазового (7 днів) введення даларгіну у дозі, при якій за одноразового застосування не спостерігалось суттєвих змін у діяльності нирок (50 мкг/кг), та в дозі, при одноразовому введенні якої зміни були найбільш виразні (500 мкг/кг). Виявлено, що після курсового застосування даларгіну в дос-

ліджуваних дозах має місце збільшення діурезу в 1,1 – 1,2 рази (табл. 2). Швидкість клубочкової фільтрації при застосуванні препарату у дозі 50 мкг/кг зростала – в 1,4 рази (p<0,02), 500 мкг/кг – в 2,4 рази (p<0,002), що призвело до зменшення в 1,7 разів концентрації креатиніну в плазмі крові. При дозі 50 мкг/кг цей показник був близьким до даних контролю.

Таблиця 2. Вплив багаторазового (7 днів) введення даларгіну на функціональний стан нирок у щурів ($X \pm sx$).

Досліджувані показники	50 мкг/кг		500 мкг/кг	
	Контроль (n=9)	Даларгін (n=9)	Контроль (n=10)	Даларгін (n=10)
Діурез, мл/2 год	4,10±0,12	4,69±0,17, P<0,05	3,26±0,15	4,04±0,22, P<0,02
Клубочкова фільтрація, мкл/хв	324,83±29,21	452,81±31,16, P<0,02	315,97±26,62	745,25±79,35, P<0,002
Концентрація креатиніну в плазмі крові, ммоль/л	77,22±5,38	80,22±4,22	75,00±7,21	43,90±4,34, P<0,001
Екскреція K ⁺ , ммоль/2 год	14,45±2,54	18,21±1,68	21,61±3,17	27,59±3,43
Екскреція білка, мг/2 год	0,20±0,03	0,07±0,03, P<0,02	0,29±0,02	0,07±0,01, P<0,001
Фільтр. фракція Na ⁺ , ммоль/хв	36,16±2,70	49,59±2,84, P<0,02	44,13±3,74	110,54±16,67, P<0,002
Реабсорб. фракція Na ⁺ , ммоль/хв	36,14±2,70	49,56±2,84, P<0,02	44,11±3,74	110,52±16,67, P<0,002
Дист. транспорт Na ⁺ , ммоль/2 год	460,52±18,96	511,16±15,11	453,76±21,70	592,50±35,59, P<0,02
Прокс. транспорт Na ⁺ , ммоль/2 год	3,88±0,32	5,44±0,33, P<0,02	4,84±0,45	12,67±1,51, P<0,002

Примітка: p – показник вірогідності відносно контролю.

Відповідно до збільшення швидкості клубочкової фільтрації у дослідних тварин зростає фільтраційний заряд натрію – в 1,4 – 2,5 разів. Активізувалася реабсорбція іонів натрію у різних відділах нефрону (табл. 2). Застосування даларгіну у дозі 50 мкг/кг збільшувало переважно проксимальний транспорт іонів натрію (в 1,4 рази), а при використанні дози 500 мкг/кг зростала реабсорбція цього іону як в проксимальному (в 2,6 разів) так і дистальному (в 1,3 рази) відділі нефрону. Концентрація та екскреція іонів

калію в сечі суттєво не змінювалась. Курсове використання препарату призводило до зниження екскреції білка з сечею – в 2,9 та 4,1 рази відповідно досліджуваних доз.

Отже, збільшення дози даларгіну за умов одноразового та курсового застосування викликає зростання діурезу за рахунок збільшення швидкості клубочкової фільтрації. В менших дозах препарат зменшує, а в більших, навпаки, посилює виділення нирками іонів калію суттєво не впливаючи на екскрецію іонів натрію.

ЛІТЕРАТУРА:

1. Боднар М.В. Эндогенные опиоидные системы и их роль в регуляции функции организма // Біль, знеболення та інтенсивна терапія. – 1997. – №1. – С. 39-52.
2. Масюк Т.В. Енкефаліни як регулятори фізіологічних функцій // Фізіологічний журнал. – 1998. – Т.44. – № 1-2. – С. 112-122.
3. Колотилів М.М., Розенфельд Л.Г., Губський Ю.І. Фармакологічні властивості і клінічне застосування даларгіну // Ліки. – 1995. – №1. – С.39-48.
4. Александрова В.А., Рычкова С.В. Даларгин – фармакологические и клинические аспекты // Педиатрия. – 1993. – №3. – С. 101-104.
5. Лишманов Ю.Б. Влияние enkefalінов на динамику водно-солевого обмена при экспериментальном инфаркте миокарда // В кн. Сердце и сосуды в норме и патологии. Саранск, 1983, С.52-55.
6. Михайлова Н.Н., Слепушкин В.Д., Вялова В.Н. Влияние даларгина на показатели водно-солевого обмена у крыс при краш-синдроме. // Вестник интенсивной терапии. – 1994. – №1. – С.47-49.
7. Магальяс В.М., Міхєєв А.О., Роговий Ю.Є., Щербініна А.В. та ін. Сучасні методики експериментальних та клінічних досліджень центральної науково-дослідної лабораторії буковинської державної медичної академії // Навчально-методичний посібник. – Чернівці: Буковинська державна медична академія, 2001. – 42 С.

Куківська І.Л. Синтетический аналог лей-енкефаліна даларгин – дозозависимый эффект на почки // Український медичний альманах. – 2001. – Том 4, №5. – С.71-73.

В експериментах на половозрелых белых крысах изучали влияние разных доз (10-1000мкг/кг) синтетического опиоидного пептида даларгина на функциональное состояние почек. С возрастанием дозы даларгина после разового и курсового его применения в условиях гидратации организма наблюдается усиление диуреза за счет увеличения скорости клубочковой фильтрации, что сопровождается увеличением концентрации и экскреции креатинина мочи и снижением его концентрации в плазме крови. При введении даларгина в меньших дозах имеет место снижение, а в больших дозах, наоборот, увеличение выделения почками ионов калия, при отсутствии существенного влияния на экскрецию ионов натрия.

Ключевые слова: даларгин, диурез, функция почек, дозозависимые эффекты.

Kukovska I.L. The dalargin, synthetic analogue of leu-enkephaline and its dose dependent effect on kidney // Український медичний альманах. – 2001. – Том 4, №5. – С.71-73.

During the experiments with the pubescent white rats the effect of different doses of synthetic opiate peptide dalargin on the functional state of kidneys has been investigated. As a result of the increase of dalargin dose after one-time or course application under the state of the organism hydration the intensification of diuresis is observed. It occurs due to the increase of glomerular filtering velocity, accompanied by the increase of concentration and excretion of urine creatinine and the decrease of its concentration in the blood plasma. After injecting dalargin in lesser doses one can observe the decrease, and in larger doses – on the contrary – the increase of potassium ions excretion by kidneys, while there is no sufficient effect on the sodium ions excretion.

Key words: Dalargin, diuresis, kidneys function, dose-dependent effects.