

УДК 615.254.03:612.46-019

Т.М. Бойчук, І.Г. Кишкан

ФУНКЦІОНАЛЬНИЙ СТАН НИРОК ЗА СУМІСНОГО ЗАСТОСУВАННЯ КСАНТИНОЛУ НІКОТИНАТУ З L-АРГІНІНОМ

Буковинський державний медичний університет, м. Чернівці, Україна

Резюме. У дослідках на щурах показано, що за умов збільшення оксиду азоту в організмі уведенням L-аргініну (100 мг/кг) тривале (7 днів) застосування ксантинолу нікотинату (3 мг/кг) значно підвищує кліренс іонів натрію та ниркову екскрецію даного катіона.

Ключові слова: ендотеліальний фактор релаксації, ксантинолу нікотинат, L-аргінін, функціональний стан нирок.

Вступ. Функціональний стан нирок значною мірою залежить від внутрішньоклітинних месенджерів [7], зокрема, ендотеліального фактора релаксації [1], який утворюється ендотеліальними клітинами з амінокислоти L-аргініну за участі синтази оксиду азоту. Ендотеліальний фактор релаксації реалізує свою дію через гуанілатциклазу, збільшуючи утворення цГМФ і зменшуючи внутрішньоклітинний вміст іонів кальцію, що призводить до розслаблення гладеньких м'язів та розширення судин [5]. Крім цього, доведено здатність оксиду азоту активувати внутрішньоклітинні фосфатази й знижувати чутливість скорочувальних білків до іонізованого кальцію [8]. Також цГМФ разом із передсердним натрійуретичним гормоном впливають на специфічні рецептори в гладеньком'язових клітинах судин та ниркового епітелію [4], регулюючи тонус судин, ренальний кровотік, фільтраційну здатність нирок, ниркову екскрецію води та електролітів.

Клітинний механізм дії вазодилататора ксантинолу нікотинату як інгібітора фосфодіестерази теж пов'язаний із впливом на циклічні нуклеотиди. Попередніми дослідженнями встановлено значний натрійурез та зростання натрійуретичної активності плазми крові у щурів під впливом ксантинолу нікотинату [3]. Однак роль внутрішньоклітинних месенджерів, зокрема, оксиду азоту в реалізації ниркових ефектів препарату не визначена.

Мета дослідження. З'ясувати вплив ксантинолу нікотинату на функціональний стан нирок у щурів за умов збільшення оксиду азоту в організмі уведенням L-аргініну.

Матеріал і методи. Досліди проведено на 28 білих нелінійних щурах масою 120-180 г, яких утримували в умовах віварію на постійному режимі харчування без обмежень у споживанні води та їжі. Тваринам щоденно внутрішньоочеревинно впродовж семи днів вводили ксантинолу нікотинат ("Галичфарм", Львів) по 3 мг/кг в об'ємі 0,5 мл/100г маси тіла. Контрольним тваринам в аналогічному об'ємі вводили розчинник.

Попередник синтезу оксиду азоту L-аргінін ("Sigma", США) у дозі 100 мг/кг вводили перорально тваринам 3-ї (п'ять діб отримували розчинник) та 4-ї (п'ять діб отримували ксантинолу нікотинат) груп на 6-й і 7-й дні експерименту. Після чого індукували діурез в одному навантаженням

(5 % від маси тіла) і збирали сечу за 2 год. У плазмі крові та сечі дослідних тварин визначали концентрації іонів натрію й калію методом фотометрії полум'я, ендогенного креатиніну в реакції з пікриновою кислотою колориметрично. Показники функціонального стану нирок розраховували за загальноприйнятими формулами [6]. Статистичний аналіз результатів проведено методом параметричної статистики за допомогою програми "Statgraphics" (США) з визначенням t-критерію Стьюдента.

Результати дослідження та їх обговорення. Уведення щурам попередника синтезу оксиду азоту - L-аргініну (див. табл., децю змінює показники екскреторної та іонорегулюючої функцій нирок. Так, L-аргінін в 1,2 раза збільшує сечовиділення, зменшуючи реабсорбцію води в ниркових каналцях. Уведення тваринам L-аргініну підвищує екскрецію іонів натрію на 100 мл клубочкового фільтрату та кліренс даного електроліту – в 1,5 раза.

Тривале (сім днів) застосування ксантинолу нікотинату за умов збільшення оксиду азоту в організмі тварин уведенням L-аргініну децю збільшує гломерулярну фільтрацію і значно підвищує екскрецію іонів натрію, яка зростає до $0,98 \pm 0,069$ мкмоль/100 мл клубочкового фільтрату, що в 1,3-1,5 раза більше порівняно із дією окремо взятих препаратів.

Збільшується також кліренс іонів натрію – в 1,3-1,8 раза відповідно із зменшенням дистальної реабсорбції даного катіона. Отже, значний натрійурез під впливом ксантинолу нікотинату опосередковується збільшенням ендотеліального фактора релаксації, який як внутрішньоклітинний месенджер може стимулювати утворення натрійуретичних чинників, зокрема, натрійуретичного гормону, що узгоджується зі встановленим зростанням натрійуретичної активності плазми крові та вмісту в ній натрійуретичного гормону під впливом ксантинолу нікотинату [3]. Нікотинова кислота у складі препарату теж є виразним стимулятором натрійурезу [2]. Калійурез при сумісному уведенні ксантинолу нікотинату з L-аргініном значно зростає порівняно з контролем та уведенням окремо L-аргініну, однак, децю нижчий, ніж у тварин, яким вводили окремо ксантинолу нікотинат.

Таблиця

Вплив тривалого (сім днів) уведення ксантинолу нікотинату (3 мг/кг) на функціональний стан нирок за умов уведення L-аргініну ($x \pm Sx$, $n=7$)

Показники	Контроль	Ксантинолу нікотинат	L-аргінін	Ксантинолу нікотинат+ L-аргінін
Діурез, мл/2год/100г	2,70±0,134	3,58±0,229*	3,24±0,174*	3,45±0,043*
Швидкість клубочкової фільтрації, мкл/хв/100г	297,8±18,99	429,2±47,45*	307,1±20,29	456,1±58,9*****
Реабсорбція води, %	92,87±1,053	94,17±0,854	87,85±1,309*	91,79±0,760
Екскреція Na ⁺ /100 мл фільтрату	0,46±0,041	0,77±0,067*	0,67±0,082	0,98±0,069*****
Кліренс Na ⁺ , мл/2год/100г	0,011±0,006	0,024±0,011*	0,017±0,009*	0,03±0,012*****
Реабсорбція Na ⁺ , %	99,95±0,073	99,96±0,072	99,97±0,068	99,89±0,083
Проксимальна реабсорбція Na ⁺ /100 мл фільтрату	12,86±0,170	13,89±0,468	13,08±0,311	12,94±0,216
Дистальна реабсорбція Na ⁺ /100 мл фільтрату	1,29±0,133	0,66±0,065*	1,60±0,138	0,61±0,083*****
Екскреція K ⁺ , мкмоль/2год/100г	17,87±4,186	29,54±2,011*	16,74±1,226	25,24±2,914***

Примітка. Відмінність показників вірогідна відповідно: * порівняно із контролем; ** - порівняно з ксантинолу нікотинатом; *** - порівняно із L-аргініном

Висновок

За умов збільшення оксиду азоту в організмі уведенням L-аргініну тривале застосування ксантинолу нікотинату значно підсилює натрійурез, викликає незначні діуретичний та калійуретичний ефекти.

Перспективи подальших досліджень. Експериментально встановлена натрійуретична активність ксантинолу нікотинату за умов збільшення оксиду азоту в організмі уведенням L-аргініну має практичне значення при сумісному застосуванні ксантинолу нікотинату з предикторами утворення ендогенного оксиду азоту (інгібітори ангіотензинперетворювального ферменту, кардіо-селективний β -адреноблокатор – небіволол та ін.) і дає підстави для подальших клінічних досліджень.

Література

1. Гоженко А.І. Вплив аргініну на функціональний стан нирок при сулемовій нефропатії / А.І. Гоженко, О.С. Федорук, І.В. Погоріла // Фізіол. ж. – 2002. – Т. 48, № 6. – С. 26-30.
2. Иванов Ю.И. Влияние лекарственных средств на почки / Ю.И. Иванов. – Київ: Здоров'я, 1982. – 104 с.

3. Кишкан І.Г. До механізму натрійуретичної дії тренталу та ксантинолу нікотинату / І.Г. Кишкан, Р.Б. Косуба // Ліки. – 1998. – № 6. – С. 91-94.
4. Малая Л.Т. Эндотелиальная дисфункция при патологии сердечно-сосудистой системы / Л.Т. Малая, А.Н. Корж, Л.Б. Балкова. – Харьков: Торсинг, 2000. – 432 с.
5. Проблемы оксида азота и цикличности в биологии и медицине / В.П. Реутов, А.И. Гоженко, Е.Г. Сорокина [и др.]. – Одесса: ОГМУ, 2005. – 105 с.
6. Рябов С.И. Функциональная нефрология / С.И. Рябов, Ю.В. Наточин. – СПб.: Лань, 1997. – 300 с.
7. Участь аргінін-вазопресину в механізмах регуляції циркадіанного ритму екскреторної функції нирок / І.Г. Кушнір, Т.М. Бойчук, Г.І. Кокоцук [та ін.] // Мед. хімія. – 2009. – Т. 11, № 3. – С. 109-112.
8. Soloviev A. Nitric oxide but not peroxynitrite relaxes a-toxin permeabilized smooth muscle of rat tail artery / A. Soloviev, P. Hellstrand, A. Stefanov // J. Vasc. Res. – 1997. – Vol. 34, № 1. – P. 138.

ФУНКЦИОНАЛЬНОЕ СОСТОЯНИЕ ПОЧЕК ПРИ КОМБИНИРОВАННОМ ВВЕДЕНИИ КСАНТИНОЛА НИКОТИНАТА С L-АРГИНИНОМ

Т.М. Бойчук, И.Г. Кишкан

Резюме. В опытах на крысах показано, что при увеличении оксида азота в организме введением L-аргинина (100 мг/кг) длительное (семь дней) применение ксантинола никотината (3 мг/кг) значительно усиливает клиренс ионов натрия и почечную экскрецию данного катиона.

Ключевые слова: эндотелиальный фактор релаксации, ксантинола никотинат, L-аргинин, функциональное состояние почек.