

А.І. Гоженко, О.С. Федорук, І.В. Погоріла

Вплив аргініну на функціональний стан нирок щурів при сулемовій нефропатії

На фоне сулемової нефропатії у білих крыс изучали влияние введения аргинина на функциональное состояние почек. Установлено, что аргинин хлорид в дозе 300 мг/кг у крыс через 24 ч после введения сулемы уменьшает степень повреждения почек и выраженность ретенционной азотемии. Позитивное действие аргинина при сулемовой нефропатии проявляется в увеличении скорости клубочковой фильтрации и уменьшении протеинурии. Аргинин не влияет на выраженность нарушения сулемой почечного транспорта натрия, а увеличивает его фильтрационный заряд и почечную экскрецию данного катиона.

ВСТУП

Відомо, що сулема відноситься до сполук, що викликають токсичну нефропатію [2]. У нирках іони ртуті пошкоджують переважно проксимальні каналці і, особливо, S3-сегмент [5]. У патогенезі нефропатії значну роль відіграє зменшення ниркового кровообігу з наступним зниженням клубочкової фільтрації, що виникає за механізмом тубуло-гломерулярного зворотного зв'язку [2]. Внаслідок активації внутрішньониркової ренін-ангіотензинової системи виникає спазм аферентної артерії [1]. Проте відомо, що одним з антагоністів ангіотензину II на рівні клубочкових артеріол є оксид азоту, що продукується в ендотелії клубочкових судин, особливо, під впливом передсердного натрійуретичного гормону. Продукція оксиду азоту судинним епітелієм збільшується за умов підвищення у плазмі крові вмісту аргініну [6]. Така субстратна індукція синтезу оксиду азоту призводить до вазодилатації, а це дає можливість припустити наявність позитивного впливу аргініну на стан кровообігу та фільтрації у нирках при сулемовій нефропатії. З метою пе-

ревірки такої можливості, а також патогенетичного обґрунтування лікування ми вивчали функціональний стан нирок при сулемовій нефропатії та його зміни після введення аргініну хлориду.

МЕТОДИКА

Досліди проведено на 33 білих щурах-самцях масою 130 – 150 г, які знаходилися на раціоні з кількістю натрію, що не перевищувала 50 мкмоль за добу. Щурам двох груп моделювали токсичну нефропатію, підшкірним введенням сулеми у дозі 5 мг/кг, а через 24 год вивчали функцію нирок. Аргінін хлорид вводили щурам однієї групи у дозі 300 мг/кг через 24 год після введення сулеми, а також групі контрольних здорових тварин. Одночасно всім трьом групам дослідних тварин проводили водне навантаження: у шлунок за допомогою металевого зонду вводили (5 % від маси тіла) питну воду. Контролем були результати, отримані на здорових щурах за умов також водного діурезу. За 2 год збирали сечу у спеціальних клітках, після чого тварин декапітували під легким ефірним наркозом і проводили забір крові. У плазмі крові та сечі виз-

© А.І. Гоженко, О.С. Федорук, І.В. Погоріла

начали концентрацію натрію і калію методом фотометрії полум'я, креатиніну – фотометричним методом за реакцією з піриновою кислотою, білка – за реакцією з сульфасаліциловою кислотою, а також розраховували екскреції цих речовин. Крім того, визначали показники швидкості клубочкової фільтрації за ендogenousним креатиніном і показники канальцевого транспорту води і натрію на 100 г маси тіла [4].

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Слід зазначити, що введення аргініну здоровим щурам суттєво не впливало на функцію нирок, однак відмінності були: дещо зменшувалися фільтрація та реабсорбція води, підвищувалися екскреція та кліренс натрію (табл. 1, 2). Вважаємо, що ці відмінності не є результатом нефротропної дії аргініну, бо екскреція білка, що є значимою ознакою пошкодження, вірогідно зменшувалась, а це суперечить можливості ураження нирок. Можна виказати припущення, що збільшення продукції оксиду азоту спричиняє деяку системну вазодилатацію, внаслідок якої і зменшується клубочкова фільтрація, а зниження реабсорбції води при цьому є компенсаторним механізмом за типом клубочково-канальцевого балансу, що забезпечує стабільний рівень діурезу. Збільшення виведення натрію з сечею (екскреція та кліренс) можуть бути наслідком антиальдостеронової дії оксиду азоту. У щурів через 24 год після введення сулеми виявлено класичні ознаки токсичної нефропатії: зменшення втричі діурезу через зниження фільтрації більш як у 5 разів, внаслідок чого у 4 рази збільшувалася концентрація креатиніну у плазмі крові, тобто спостерігалася ретенційна азотемія. У 4 рази підвищилася протеїнурія, а екскреція, особливо, у розрахунку на 100 мкл клубочкового фільтрату – більш як у 20 разів. Зареєстрована протеїнурія розглядається

як наслідок пошкодження клубочків і канальців. Останнє підтверджується зменшенням реабсорбції води та, особливо, порушенням транспорту натрію у канальцях (див.табл. 2), внаслідок чого підвищилися концентрація та екскреція натрію, особливо, у розрахунку на 100 мкл фільтрату. Це відбувалося на фоні зменшення фільтраційного заряду, абсолютної та відносної реабсорбції натрію, внаслідок чого збільшувався його кліренс і концентраційний індекс на фоні стабільних значень екскреції калію (див.табл. 1). Введення аргініну хлориду на фоні сулемового пошкодження нирок (третя група щурів) впливало на функцію нирок, але характер і ступінь його дії на фільтрацію і канальцеві процеси суттєво відрізнялися. Так, діурез у тварин не змінювався, але концентраційний індекс креатиніну і, особливо, його кліренс вірогідно збільшувалися (див.табл. 1). Прямим наслідком цього є зменшення ретенційної азотемії, виходячи зі зниження концентрації креатиніну у плазмі крові. Одночасно зменшувалася протеїнурія (за всіма показниками), збільшилося також і виведення з організму калію. А от показники ниркового транспорту натрію зазнавали інших змін: концентрація у сечі й екскреція натрію підвищилися, у крові зберігалася гіпонатріємія. Слід зазначити, що збільшилися фільтраційний заряд і абсолютна реабсорбція натрію. Відносна реабсорбція натрію ще більше зменшилася, ніж при сулемовій нефропатії. Внаслідок цього кліренс й концентраційний індекс були збільшеними, а кліренс безнатрієвої води залишався зменшеним.

На основі вищенаведеного можна стверджувати, що введення аргініну хлориду щурам на фоні сулемової нефропатії супроводжується підвищенням клубочкової фільтрації, ймовірноше, внаслідок зменшення ступеня спазму клубочкових артеріол під впливом оксиду азоту, що утворюється з аргініну та протидіє ангіотензину II та

Таблиця 1. Функція нирок білих щурів через 24 год після введення аргініну, сулеми та їх суміші за умов водного діурезу ($\bar{x} \pm Sx$)

Показники	Контроль (n=14)	Введення		
		аргініну (I група; n=10)	сулеми (II група; n=10)	сулеми та аргініну (III група; n=9)
Діурез, мл/2 год	4,13 ± 0,13	4,37 ± 0,17	1,40 ± 0,16 P<0,001; P<0,001	1,49 ± 0,12 P<0,001; P<0,001
Концентрація креатиніну в плазмі крові, мкмоль/л	65,14 ± 1,35	75,38 ± 3,70	262,14 ± 14,13 P<0,001 P<0,001	155,70 ± 20,51 P<0,01; P<0,01 P<0,001
Концентраційний індекс креатиніну, од.	12,16 ± 0,56	8,65 ± 0,98 P<0,01	6,76 ± 0,35 P<0,001	9,09 ± 1,61
Кліренс креатиніну, мкл/хв	415,88 ± 14,97	317,46 ± 42,26 P<0,05	78,75 ± 10,58 P<0,001; P<0,001	120,01 ± 29,16 P<0,05; P<0,001
Реабсорбція води, %	91,67 ± 0,39	87,46 ± 1,25 P<0,01	84,96 ± 0,82 P<0,001	86,51 ± 1,70
Концентрація білка в сечі, ммоль/л	0,034 ± 0,002	0,003 ± 0,001 P<0,001	0,44 ± 0,04 P<0,001 P<0,001	0,12 ± 0,02 P<0,001; P<0,001 P<0,001
Екскреція білка, мг/2 год	0,14 ± 0,01	0,015 ± 0,002 P<0,001	0,62 ± 0,09 P<0,001; P<0,001	0,17 ± 0,03 P<0,001; P<0,001
Екскреція білка/100 мкл Ccr	0,034 ± 0,003	0,006 ± 0,00 P<0,001	10,78 ± 0,06 P<0,001; P<0,001	0,21 ± 0,05 P<0,05; P<0,001 P<0,001
Концентрація калію в сечі, ммоль/л	5,64 ± 0,60	5,38 ± 0,52	14,36 ± 0,69 P<0,001 P<0,001	38,05 ± 2,51 P<0,001; P<0,001 P<0,01
Екскреція калію з сечею, мкмоль/л	23,25 ± 2,61	23,42 ± 2,25	20,54 ± 3,32	57,24 ± 6,56 P<0,001 P<0,001 P<0,001
Співвідношення вмісту натрію та калію в сечі, од.	0,08 ± 0,01	0,09 ± 0,01	0,18 ± 0,03 P<0,01 P<0,01	0,03 ± 0,02 P<0,05; P<0,05 P<0,01

Примітка. Тут і в табл. 2 P - ступінь вірогідності різниць порівняно з контролем; P_{1,2} - ступінь вірогідності різниць порівняно з відповідною групою; n – число спостережень.

іншим вазоконстрикторам. Цей ефект відсутній у здорових щурів, бо там немає висхідного спазму судин клубочків. Тобто, цей ефект не може спостерігатися у здорових нирках. Можна також припустити, що оксид азоту зменшує пошкодження ендотелію клубочків, що і призводить до зниження протеїнурії. Канальцеву про-

теktivну дію ми вважаємо менш імовірною, тому що інші транспортні процеси, особливо натрію, зменшуються на фоні введення аргініну та супроводжуються ще більшими ренальними втратами цього електроліту. Але це не є, на наш погляд, наслідком негативного впливу аргініну на канальці. Найпевніше, збільшен-

Таблиця 2. Нирковий транспорт у білих щурів через 24 год після введення аргініну, сулеми та їх суміші за умов водного діурезу ($\bar{x} \pm Sx$)

Показники	Контроль (n=14)	Введення		
		аргініну (I група; n=10)	сулеми (II група; n=10)	сулеми та аргініну (III група; n=9)
Концентрація натрію в сечі, ммоль/л	0,41 ± 0,05	0,48 ± 0,04	2,47 ± 0,37 P<0,001 P ₁ <0,001	4,24 ± 0,20 P<0,001; P ₁ <0,001 P ₂ <0,001
Екскреція натрію, мкмоль/2 год	1,70 ± 0,21	2,10 ± 0,18	3,48 ± 0,69 P<0,001	6,24 ± 0,52 P<0,001; P ₁ <0,001 P ₂ <0,01
Екскреція натрію/100 мкл Ссг	0,42 ± 0,07	0,72 ± 0,08	4,53 ± 0,76 P<0,001; P ₁ <0,001	6,83 ± 0,89 P<0,001; P ₁ <0,001
Концентрація натрію в плазмі крові, ммоль/л	143,57 ± 1,96	145,31 ± 2,93	129,64 ± 0,65 P<0,001; P ₁ <0,001	126,25 ± 2,56 P<0,001; P ₁ <0,001
Фільтраційний заряд натрію, мкмоль/хв	59,77 ± 2,62	46,66 ± 6,92	10,22 ± 1,39 P<0,001; P ₁ <0,001	15,45 ± 4,02 P<0,01; P ₁ <0,01
Фракція натрію, що екскретується, мкмоль/хв	0,014 ± 0,002	0,018 ± 0,001	0,03 ± 0,005 P<0,05; P ₁ <0,05	0,05 ± 0,004 P<0,001; P ₁ <0,001 P ₂ <0,01
Абсолютна реабсорбція натрію, мкмоль/хв	59,77 ± 2,62	46,65 ± 6,92	10,19 ± 1,39 P<0,001; P ₁ <0,001	15,39 ± 4,02 P<0,01; P ₁ <0,01
Відносна реабсорбція натрію, %	99,98 ± 0,01	99,96 ± 0,01	99,71 ± 0,05 P<0,001 P ₁ <0,001	99,55 ± 0,06 P<0,001; P ₁ <0,001 P ₂ <0,05
Кліренс натрію, мл/2 год	0,012 ± 0,001	0,02 ± 0,001 P<0,001	0,03 ± 0,005 P<0,02	0,05 ± 0,004 P<0,001; P ₁ <0,001
Концентраційний індекс натрію, од.	0,003 ± 0,0004	0,003 ± 0,001	0,02 ± 0,002 P<0,001	0,03 ± 0,001 P<0,001; P ₁ <0,001
Кліренс безнатрієвої води, мл/2 год	4,11 ± 0,13	4,36 ± 0,17	1,37 ± 0,16 P<0,001; P ₁ <0,001	1,44 ± 0,11 P<0,001; P ₁ <0,001

ня клубочкової фільтрації і, відповідно, фільтраційного завантаження каналців натрієм (судячи з фільтраційного заряду), перевантажує їх транспортні системи. Останні, пошкоджені внаслідок дії сулеми, не можуть забезпечити збільшення транспорту натрію і тому він виводиться з сечею.

Можна стверджувати, що у разі введення аргініну щурам з сулемовою нефропатією для відновлення натрійрегулювальної функції нирок необхідно використовувати фармакологічні препарати нефропротективної дії, наприклад, як показано нами раніше, предуктал [3].

ВИСНОВКИ

1. Аргінін хлорид у дозі 300 мг/кг у щурів через 24 год після введення сулеми зменшує ступінь пошкодження нирок і вираженість ретенційної азотемії.

2. Позитивна дія аргініну при сулемовій нефропатії виявляється у збільшенні швидкості клубочкової фільтрації та зменшенні протеїнурії.

3. Аргінін не впливає на ступінь порушення сулемою ниркового транспорту натрію, а збільшує його фільтраційний заряд і ниркові втрати цього катіона.

A.I. Gozhenko, O.S. Fedoruk, I.V. Pogorela

INFLUENCE THE ARGININ ON THE RENAL FUNCTIONAL CONDITION UNDER SUBLIMATE NEPHROPATHY IN THE RATS

On a background of sublimite nephropathy there was studied the influence of arginin introduction on renal functional condition of white rats. Is established, that the dosage of arginin chloride 300 mg/kg of body weight at in 24 hours after sublimite introduction decreases the kidneys damage and expression of

retention azotemia. The positive arginin action in sublimite nephropathy is shown the increasing of glomerular filtration rate and proteinuria decrease. Arginin does not influence on expression of sublimite infringement of kidney Na-transport, and increases it filtrate a charge and renal excretion of present cation.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Гоженко А.И. Состояние кровотока в корковом веществе почек при нефротоксической форме острой почечной недостаточности // Кровообращение. – 1986. – 19, № 3. – С.57 – 59.
2. Гоженко А.И. Энергетическое обеспечение основных почечных функций и процессов в норме и при повреждении почек: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. – Черновцы, 1987. – 368 с.
3. Гоженко А.И., Федорук А.С. Влияние предуктала на развитие и течение экспериментальной острой почечной недостаточности // Нефрология. – 2000. – 4, № 1. – С.67 – 71.
4. Наточин Ю.В. Физиология почки. Формулы и расчёты. – Л.: Наука, 1974. – 68 с.
5. Роговой Ю.Е. Механизмы повреждения проксимального отдела нефрона при остром экспериментальном нефрите Мазуги: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. – Черновцы, 1988. – 193 с.
6. Сагач В.Ф. Дисфункція ендотелію та серцево-судинні порушення // Фізіол. журн. – 2000. – 46, № 2 (додаток). – С. 13.