

© Квак О.В., Боброва Н.О., Звягольська І.М., Кайдашев І.П.

УДК 612.46:577. 156:615

ВПЛИВ ПЕПТИДНОГО КОМПЛЕКСУ НИРОК НА ПРОЦЕСИ СЕКРЕЦІЇ ТА РЕАБСОРБЦІЇ В ЦЬОМУ ОРГАНІ ПРИ ДІЇ ВЕРОШПИРОНУ

Квак О.В., Боброва Н.О., Звягольська І.М., Кайдашев І.П.

Українська медична стоматологічна академія м.Полтава

Нирки є одним з найважливіших органів, що регулюють гомеостаз та беруть участь в процесі детоксикації організму, виконуючи екскреторну, іонорегулюючу, кислотовидільну функції. Всі ці функції нирки забезпечуються процесами секреції та реабсорбції.

За допомогою ряду фармакологічних агентів, що використовуються в якості аналізаторів, є можливість уточнити деякі функції нирок і окремі аспекти їх регуляції.

Одним з важливих факторів, що регулюють функції нирок, є мінералкортикоїди. Мінералкортикоїди викликають різноманітні метаболічні зміни в клітинах ниркових каналців. Біологічна функція цих гормонів полягає в підтримці натрієвого балансу, регуляції розподілення іонів натрію, калію, водню, а також транспорту цих іонів крізь клітинні мембрани. Основною областю дії мінералкортикоїдів є дистальні ниркові каналці, де вони стимулюють всмоктування натрію, переважно в обмін на іони калію [11].

Було показано, що деякі стероїдні лактони, зокрема, спіронолактон, є антагоністами альдостерону і дезоксикортикостерону в відношенні впливу на нирки [1]. Одним з таких сполучень є спіронолактон (верошпирон), який діє як конкурентний інгібітор альдостерону. Крім того, антагоністи альдостерону сприяють підвищенню калійурезу шляхом прямого зниження реабсорбції цього іону в каналцях нирок [8].

Верошпирон підсилює екскрецію натрію, хлору та відповідної кількості води, суттєво знижує секрецію калію. Це призводить до підвищення відношення Na/K в сечі. На фоні виснаження запасів натрію антагоністи альдостерону можуть змінювати свої ефекти.

Існують відомості, що спіронолактон зв'язується в ядрах клітин з особливими рецепторними білками, які мають спорідненість до альдостерону. В результаті блокади дії альдостерону різко понижується поступання натрію в клітини каналців та зменшується перенос калію в зворотному напрямі, внаслідок зниження активності натрій-калієвого насоса [1].

Рядом попередніх робіт показано, що пептидний комплекс нирок здатний впливати на перебіг біохімічних реакцій, гемокоагуляцію, біосинтез ДНК [4] в нирках за фізіологічних умов та при розвитку патологічних процесів імунної системи [7]. Показана здатність пептидного комплексу нирок відновлювати тромбоцитоактивні властивості тканин нирок, впливати на рівень ліпідної пероксидації та активності лужної фосфатази [5]. Крім того, пептидний комплекс нирок містить субстанції з вираженою ростовою активністю, що забезпечує ефективний перебіг компенсаційно-приспосувальних реакцій [6]. Ці дані обґрунтовують концепцію пептидергічної регуляції функціонального стану нирок.

В попередніх дослідках нами було виявлено, що вплив пептидного комплексу нирок на фоні введення дезоксикортикостерону ацетату стимулює каналцеву реабсорбцію натрію, підвищує виділення іонів калію в дистальних каналцях нирок [14]. Однак питання механізму такої дії пептидного комплексу нирок залишається відкритим. Для з'ясування цього питання ми дослідили дію пептидного комплексу нирок за умов конкурентної блокади дії альдостерону його антагоністом верошпирон.

МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

Дослідження проведено на 24 білих щурах лінії Вістар обох статей масою 100-130г, розділених на чотири групи порівню. Перша група – інтактні, друга група – тварини, яким вводили пептидний комплекс нирок в дозі 10 мг/кг в 0,2 мл стерильного фізіологічного розчину протягом шести днів; третя група – тварини, яким вводили верошпирон, в дозі 7 мг/кг протягом 14 днів [9]; четвертій групі тварин вводили верошпирон в дозі 7 мг/кг протягом 11 днів і пептидний комплекс нирок в дозі 10 мг/кг в 0,2 мл стерильного фізіологічного розчину протягом шести днів одночасно з введенням верошпирону.

Після останнього введення верошпирону у тварин досліджували функції нирок за умов спонтанного діурезу, тварин поміщали на 6 годин у спеціально пристосовані «навантажувальні клітки».

Після збору сечі у тварин під ефірним наркозом забирали кров з правого передсердя. У сечі визначали вміст креатиніну, сечовини, хлоридів, фосфору, натрію, калію, кальцію, титруємих кислот, аміаку, залишкового азоту, рН сечі, осмоляльність сечі. Визначали екскрецію виділених речовин з сечею, кліренс креатиніну [10, 13].

В сироватці крові визначали вміст білку, креатиніну, сечовини, фосфору, хлоридів, натрію, калію, кальцію, залишкового азоту [10, 13].

Дані дослідження оброблені статистичне з використанням коефіцієнта Стьюдента.

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ОБГОВОРЕННЯ

В ході досліджень ми вивчили зміни стану екскреторної, іонорегулюючої функції нирок за умов спонтанного діурезу під впливом пептидного комплексу нирок.

Як показали наші дослідження, під дією пептидного комплексу нирок, спостерігалось підвищення діурезу. Концентрація натрію в крові зменшилась вдвічі порівняно з інтактною групою, концентрація натрію в сечі та екскреція натрію підвищились (табл. 1).

Таблиця 1.

Вплив пептидного комплексу нирок на екскреторну, кислотовидільну та іонорегулюючу функції нирок при спонтанному діурезі за умов дії верошпірону

Показники, що вивчалися	Стат. показники	Інтактні тварини	Дія пептидного комплексу нирок	Дія верошпірону	Дослідна група
Діурез, мл	±M m	1,3 0,17	1,8 & 0,018	0,62 & [*] 0,08	1,25*# 0,18
Осмоляльність сечі, ммоль/кг	±M m	850,0 10,0	750,0 70,0	900,0 86,6	650,0& 70,0#
Концентрація натрію в сироватці крові, ммоль/л	±M m	146,6 15,0	68,6 & 2,8	80,6 & 2,5	78,6& 1,8
Концентрація натрію в сечі, ммоль/л	±M m	49,2 3,70	65,3 & 3,88	47,5* 5,40	54,8* 4,19
Екскреція натрію, ммоль/год	±M m	0,010 0,007	0,019 0,004	0,007* 0,003	0,012* 0,002#
Екскретуюча фракція натрію, %	±M m	0,32 0,012	0,53 & 0,014	0,27 & [*] 0,019	0,56&# 0,036
Реабсорбуюча фракція натрію, %	±M m	99,67 0,12	99,46 0,14	99,73 0,20	99,44 0,36
Реабсорбція натрію, ммоль	±M m	64,09 5,5	39,2 & 3,5	24,2 & [*] 1,9	25,7*& 1,9
Концентрація калію в сироватці крові, ммоль/л	±M m	3,0 0,13	5,3 & 0,44	6,8 & 0,32	6,1& 0,90
Концентрація калію в сечі, ммоль/л	±M m	389,6 38,0	305,8 31,8	437,5 & [*] 28,6	298,4&# 14,4
Екскреція калію, ммоль/год	±M m	0,082 0,008	0,087 0,009	0,044 & 0,001* [*]	0,062# 0,003*
Концентрація кальцію в сироватці крові, ммоль/л	±M m	1,42 0,13	1,57 0,18	1,38* 0,08	1,32* 0,15
Концентрація кальцію в сечі, ммоль/л	±M m	1,45 0,16	0,68 & 0,03	3,20 & [*] 0,40	2,34 0,24
Екскреція кальцію, ммоль/год	±M m	0,00032 0,000035	0,00019 & 0,000018	0,00034* 0,000013	0,0005* 0,0002#
Концентрація хлоридів в сироватці крові, мекв/л	±M m	48,1 2,8	53,7 2,9	41,5* 1,6	44,4* 3,2
Концентрація хлоридів в сечі, мекв/л	±M m	235,8 29,0	166,6 16,7	257,8* 24,9	152,8& 15,3#
Екскреція хлоридів, мекв/л	±M m	0,070 0,0040	0,050 & 0,0015	0,020&# 0,0020	0,032* [*] 0,0040#
Екскреція титруємих кислот, ммоль/год	±M m	1,23 0,11	1,11 0,09	1,23* 0,07	4,46 & 0,42*#
Концентрація фосфору в сечі, ммоль/л	±M m	1,30 0,11	1,43 0,13	1,19&* 0,01	1,20& 0,10*
Концентрація фосфору в сироватці крові, мг/л	±M m	20,6 1,16	20,4 1,12	20,1 1,06	17,4 & [*] 1,30#
Екскреція фосфору, ммоль/год	±M m	0,0045 0,0005	0,0061 & 0,0003	0,0021* [*] 0,0002	0,0037* 0,0004
Ma/K коефіцієнт	±M m	0,113 0,080	0,238 0,010	0,104* 0,011	0,238 & 0,016#

Примітка: *-p<0,05, порівняння з дією пептидного комплексу;
#-p<0,05, порівняння з дією верошпірону;
&-p<0,05, порівняння з інтактною групою.

Результати досліджу також показали, що під дією пептидного комплексу нирок реабсорбція натрію в каналцях знизилась. Вірогідно підвищились концентрація калію в сироватці крові, екскреція калію з сечею та екскретуюча фракція натрію, що говорить про підсилення виділення натрію під впливом пептидного комплексу. Ці дані підтвердились підвищенням Ма/К коефіцієнту сечі. Під дією пептидного комплексу відбулося зниження вмісту титруємих кислот в сечі, але вірогідно підвищилась екскреція аміаку. Концентрація кальцію в крові під-

вищилась, при зменшенні концентрації кальцію в сечі і екскреції кальцію. Вміст хлоридів в крові підвищився, на тлі зниження концентрації в сечі. Відмічено зростання екскреції фосфору. При дослідженні зміни концентрації азотовидільних речовин під впливом пептидного комплексу ми виявили зниження концентрації креатиніну в сечі і крові при підвищенні екскреції креатиніну з сечею, підвищенні клубочкової фільтрації (табл.2). Результати досліджень концентрації сечовини показали підвищення екскреції її з сечею.

Таблиця 2.

Показники азотовидільних речовин у щурів при впливі пептидного комплексу нирок під дією верошпирону

Показники, що вивчалися	Стат. показники	Інтактні тварини	Дія пептидного комплексу нирок	Дія верошпи рону	Дослідна група
Концентрація креатиніну в сироватці крові, ммоль/л	±M m	97,3 9,0	73,7& 6,9	115,0* 10,2	64,9&# 5,3
Концентрація креатиніну в сечі, ммоль/л	±M m	17,4 1,6	14,6 1,5	19,6* 1,8	15,8# 1,4
Екскреція креатиніну, ммоль/год	±M m	0,0038 0,00035	0,0042& 0,00010	0,0020& 0,00020*	0,0025& 0,00011*
Концентрація сечовини в сироватці крові, ммоль/л	±M m	3,3 0,12	3,4 0,17	3,0& 0,06*	2,66&* 0,10
Концентрація сечовини в сечі, ммоль/л	±M m	667,6 52,0	509,6& 21,7	611,3* 15,1	404,0& 27,1#
Екскреція сечовини, ммоль/год	±M m	0,143 0,005	0,146 0,020	0,063& 0,002*	0,083&* 0,009#
Концентрація залишкового азоту в сироватці крові, мг%	±M m	31,0 0,1	29,0 1,8	32,0 1,0	29,5 1,5
Концентрація залишкового азоту в сечі, мг %	±M m	356,0 7,95	265,0& 20,1	433,0& 42,5	379,0# 18,0
Екскреція залишкового азоту, мг/год	±M m	0,061 0,004	0,052& 0,0005	0,102&* 0,01	0,068* 0,007
Екскреція аміаку, ммоль/год	±M m	1,63 0,165	2,45& 0,300	0,85& 0,061*	0,72& 0,06*
Кліренс креатиніну, мл/хв	±M m	0,66 0,02	0,94& 0,06	0,28&* 0,03	0,62*0,02#

Примітка: *- $p < 0,05$, порівняння з дією пептидного комплексу;
#- $p < 0,05$, порівняння з дією верошпирону;
&- $p < 0,05$, порівняння з інтактною групою.

У тварин третьої групи, яким вводили антагоніст альдостерону, верошпирон – спостерігали вірогідне зниження концентрації натрію в сироватці крові. Екскреція натрію з сечею порівняно з інтактною групою майже не зросла. Пониження екскреції натрію та діурез на наш погляд виникло в зв'язку з довгостроковим введенням верошпирону щурам. Наші дослідження показали, що при введенні верошпирону відбулося вірогідне підвищення концентрації калію в сироватці крові і сечі. Водночас знизилась екскреція калію з сечею порівняно з інтактною групою. Концентрація кальцію в сечі підвищилась, а також підвищилась екскреція кальцію з сечею. Отримані дані відповідають механізму дії верошпирону і даним літератури [1, 8]. На фоні незначного зменшення концентрації хлоридів в

сироватці крові відбулося підвищення хлоридів в сечі. Рівень фосфору в крові майже не змінився, але відбулося зниження його рівня в сечі. Екскреція фосфору, хлоридів, аміаку достовірно знизилась. Екскреція титруємих кислот не змінилась порівняно з інтактною групою. Спостерігалось незначне зниження Na/K коефіцієнту сечі. Під дією верошпирону відбувалося зниження екскреції креатиніну з сечею. Спостерігалось зниження клубочкової фільтрації. Вірогідно знизилась показники вмісту сечовини в сироватці крові і сечі, а також екскреція сечовини по відношенню до інтактної групи. Відбулося зростання концентрації залишкового азоту в сечі і екскреції залишкового азоту з сечею.

У четвертій групі тварин (введення пептидного комплексу нирок на фоні дії антагоністу альдосте-

рону) спостерігали підвищення спонтанного діурезу та зниження осмолярності сечі в порівнянні з тваринами, яким вводили тільки верошпирон. Відновилась екскреція натрію. Реабсорбція натрію суттєво не змінилась. Екскреції калію з сечею зростала в порівнянні з дією верошпирону. Вірогідно підвищилась екскреція кальцію.

Введення пептидного комплексу нирок в умовах дії верошпирону суттєво не вплинуло на концентрацію фосфору в сечі, але відбулося підвищення екскреції фосфору та хлоридів, порівняно з дією верошпирону. Спостерігали значне підвищення екскреції титруємих кислот порівняно з дією верошпирону. Збільшився натрій-калієвий коефіцієнт сечі до значень притаманних другій групі тварин, яким вводили пептидний комплекс нирок. При вивченні азотовидільних речовин у четвертій групі тварин було виявлено вірогідне зниження концентрації креатиніну і сечовини в сечі, водночас підвищення екскреції сечовини з сечею порівняно з дією верошпирону. Вміст залишкового азоту в сечі зменшився. Відбулося пониження екскреції аміаку порівняно з іншими групами тварин.

Таким чином, пептидний комплекс підсилює діурез у щурів. Натрійуретичний ефект пептидного комплексу нирок поставив питання про природу підсилення екскреції натрію. Серед пептидних речовин, які викликають виведення натрію з сечею, найбільш відомий натрійуретичний фактор. Основною його рисою впливу на нирки є підсилення виділення води та натрію [3]. Отже можна зробити припущення, що пептидний комплекс нирок володіє біологічною активністю, притаманною натрійуретичному ефекту.

Аналізуючи отримані дані можна дійти наступних висновків:

1. Дія пептидного комплексу нирок пов'язана із підсиленням виведення Na^{2+} з організму за рахунок зниження реабсорбції та зростання екскретуючої фракції Na^{+} . Ці процеси відбуваються на тлі зменшення виділення K^{+} та хлоридів. Натрій-

калієвий коефіцієнт сечі збільшується майже вдвічі. Крім того, пептидний комплекс викликає підсилення екскреції фосфору.

2. Дія пептидного комплексу сприяє підвищенню екскреції азотовидільних речовин і підвищенню клубочкової фільтрації.

3. Дія пептидного комплексу нирок не відміняється на фоні введення антогоністів альдостерону. Отже, розвиток біологічних ефектів пептидного комплексу нирок відбувається без участі системи альдостерону та іншими біохімічними шляхами.

ЛІТЕРАТУРА

1. Берхин Е.Б. Фармакология почек и ее физиологические основы. М.: Медицина. – 1979. – С.335.
2. Гоженко А.И., Войтенко М.М. Методические указания «Методы изучения токсикологического исследования». – Одесса, 1991 – 23с.
3. Громов Л.А. Нейропептиды. К.: Здоров'я. – 1992. – 53с.
4. Кайдашев І.П., Куценко Л.О., Боброва Н.О. Вплив поліпептидів, виділених з нирок, на процеси пероксидного окислення ліпідів і зсідання крові // VI український біохімічний з'їзд. – Полтава. 1992. – С.187.
5. Кайдашев І.П. Вплив ниркових поліпептидів на гемокоагуляцію та перекисне окислення ліпідів при гострому емоційно-больовому стресі // Фізіологічний журнал. – 1996, № 5 6. – С.30-43.
6. Кайдашев І.П. Вивчення специфічної дії пептидного комплексу нирок під час унілатеральної нефректомії з алостатиною трансплантацією нирки у щурів // Фармаком. – 1995, №11 – 12. – С. 31-37.
7. Кайдашев І.П., Катрушев О.В., Міщенко В.П. Вплив регуляторних ниркових поліпептидів на гемокоагуляцію і перекисне окислення ліпідів при фтористій інтоксикації //Фізіологічний журнал - 1993. – Т.39, №2-3. – С. 67-70.
8. Лебедев А.А. Кровообращение и диуретики. М.: Медицина, 1984. – 204с.
9. Машковский М.Д. Лекарственные средства. – М.: Медицина 1987. – Т.1. – С.490.
10. Меньшиков В.В. Лабораторные методы исследования в клинике. – М.: Медицина, 1987 – 368с.
11. Наточин Ю.В. Основы физиологии почек. – Л.: Медицина, 1981 – 205.
12. Ото Шюк. Функциональное состояние и исследование почек. Прага: Алиценум, Мед. изд-во. – 1981. – 344с.
13. Рябов С.И., Наточин И.О. Диагностика болезней почек. – Л.: Медицина, 1976. – 254с.
14. Квак О.В. Вплив пептидного комплексу нирок на процеси секреції та реабсорбції в цьому органі при дії мінералкортикоїду (дезоксикортикостерону ацетату) // Проблеми екології та медицини. – 1998, №5-6. – С.61-63.

SUMMARY

THE INFLUENCE OF THE PEPTIDE COMPLEX OF KIDNEYS ON PROCESSES OF SECRETIONS AND REABSORPTION DURING THE ACTION OF VEROSPIRON

Kvack O.V., Bobrova N.A., Zvyagolskaya I.N., Kaidashev I.P.

In preceding work us were explored that influence of peptide complex of kidnes on the background of introduction desoxycorticosteron of acetate stimulates the tuble reabsorption of sodium, raises the separation of ions of potassium in the distale tubules of kidneys. But question of mechanism of such action of peptide complex of kidneys stays opened.

In this work the author presented study of peptide complex of kidneys on the processes of secretion and reabsorption in this organ during the action of the verospiron under conditions of a spontaneous diuresis. The study kidneys functions of kidneys was carried out on 24 white rats of the Vistar line. The injection of the peptide complex of kidneys noticeably has influenced upon removing a sodium from the organism to the account of reducing an excretory fractions a sodium. These processes occur on the background of reduction of separation a potassium and chlorides. In studies was observed increasing an екскреции phosphorus and nitrogen containing materials.

Ukrainian Ministry of the Health Public Service
Ukrainian Medical Stomatological Academy
Shevchenko Str., 23, 314021, Poltava

Матеріал надійшов до редакції 13/1/99/

© Запорожець Т.М., Боброва Н.О., Кайдашев І.П.

УДК 612.112: 612. 111. 11]-092. 9

ЗМІНИ ЕКСПРЕСІЇ МАННОЗОВМІЩУЮЧИХ МЕМБРАННИХ СТРУКТУР ЛЕЙКОЦИТІВ ПІД ВПЛИВОМ ПЕПТИДНОГО КОМПЛЕКСУ ГЕМОГЛОБІНУ У ЗДОРОВИХ ТВАРИН ТА ЗА УМОВ ГЕМОЛІТИЧНОЇ АНЕМІЇ

Запорожець Т.М., Боброва Н.О., Кайдашев І.П.

Українська медична стоматологічна академія, м.Полтава

В останній час встановлено, що більшості низькомолекулярних пептидних речовин властиво впливати на імунітет, посилювати процеси антитілоутворення, збільшувати експресію рецепторів на Т- і В-лімфоцитах [7]. Виражену неспецифічну дію мають поліпептиди вилучені з простати, нирок, легень, еритроцитів, лейкоцитів, тромбоцитів, тканин пародонта, сім'яників [3].

Відкритим залишається питання про механізми взаємодії регуляторних пептидів з рецепторними білками клітинної поверхні клітин, наприклад лейкоцитів. Дослідження вуглеводних рецепторів лейкоцитів, вивчення динаміки їх переміщення і обміна в клітині стало можливим завдяки використанню лектинів, як специфічних міток [5]. В основі використання лектинів для дослідження рецепторного апарату клітин лежить феномен зворотної взаємодії лектинів з вуглеводами [9]. Вуглеводна специфічність лектинів дозволила використовувати їх в якості детекторів певних вуглеводних груп на поверхні цитомембран. Таким чином, взаємодія лектинів з мембранними рецепторами лімфоцитів є зручним методом дослідження регуляторних механізмів клітинної мембрани.

Для вивчення експресії вуглеводних залишків рецепторних білків на мембранах лімфоцитів та нейтрофілів нами був використаний конканавалін

А, який має специфічність до α -D- маннози [8]. В попередніх дослідженнях нами показано, що експресія таких мембранних структур чутливо реагує на зміну функціонального стану лейкоцитів [1]. В даній роботі ми вивчили вплив пептидного комплексу гемоглобіну на експресію маннозовміщуючих мембранних структур (МВМС) лейкоцитів у здорових тварин та при дії гемолітичної отрути – фенілгідазину сірчанокислого (ФГС).

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

В дослідах використовували статевозрілих щурів лінії Вістар масою 130-160 г. Тварини були розподілені на дві серії. В першій серії здоровим тваринам внутрішньом'язово вводили пептидний комплекс в дозах 0,1 мг/кг, 1 мг/кг, 10 мг/кг на протязі 10 днів. Вибрані нами дози пептиду для внутрішньом'язового введення відповідали поліпептидним речовинам, які попередньо вивчались ЦНДЛ УМСА М.Полтава..

Отримані результати порівнювали з показниками контрольних тварин, яким вводили внутрішньом'язово 0,2 мл фізіологічного розчину. В другій серії була відтворена гостра форма гемолітичної анемії шляхом трикратного, через добу, підшкірного введення 2 % водного розчину ФГС (0,25 мл/100 г). Контрольній групі тварин вводили 0,9%