

УДК 615.357:612.018 - 019

Р. Б. Косуба
І. Г. Кишкан
О. М. Коровенкова

Буковинський державний медичний
університет, м. Чернівці

РОЛЬ НАТРІЙУРЕТИЧНОГО ФАКТОРУ (ГОРМОНУ) У РЕНАЛЬНІЙ ТА ЕКСТРАРЕНАЛЬНІЙ (НА РІВНІ КИШЕЧНИКУ) ЕКСКРЕЦІЇ ІОНІВ НАТРІЮ З ОРГАНІЗМУ

Ключові слова: натрійуретичний фактор (гормон), екскреція іонів натрію, кишечник, нирки, щури.

Резюме. У роботі, виконаній на статевозрілих щурах-самцях, наведено результати впливу ендогенного натрійуретичного гормону (НУГ) на транспорт іонів натрію і води в кишечнику і нирках. Стимуляцію НУГ здійснювали в/в введенням 0,9% розчину NaCl в об'ємі 3 % від маси тіла тварин. Транспортні процеси в кишечнику досліджували при перфузії петель кишечника ізотонічним сольовим розчином. Встановлено, що волюмостимуляція збільшує вміст НУГ в плазмі крові і кишечнику й активує ниркову та кишкову екскрецію іонів натрію. НУГ зменшує всмоктування іонів натрію і води в тонкій кишці тварин, стимулює їх мукозно-серозний транспорт у товстій кишці, збільшує секрецію іонів калію в кишечнику. Фармакологічна стимуляція НУГ в організмі є одним із механізмів впливу деяких кардіоваскулярних лікарських засобів (ксантинолу нікотинат, трентал, тіоцетам) на фільтраційно-реабсорбційні процеси в нирках та абсорбційно-секреторні процеси в кишечнику.

Вступ

Понад 50 років у світовій науковій літературі дискутується питання щодо існування в організмі тварин і людини НУГ, продукція якого зростає при збільшенні об'єму позаклітинної рідини (ОПР) і подразненні волюморекторів [3,9,14]. Згодом стало відомо, що НУГ є натрійуретичним пептидом НУП і, як інші пептиди, може утворюватися в різних органах. У родині НУП розрізняють НУП типу А (передсердний), типу В (мозковий), типу С (судинний), типу Д та НУП іншого походження [2, 3, 10]. В Україні, починаючи з 70-х років минулого століття, під керівництвом професора Ю.І. Іванова почали інтенсивно проводитися дослідження фізіологічної ролі, способів виділення, ідентифікації, біологічного тестування та фармакологічної корекції НУГ печінкового походження, який утворюється (чи активується) в печінці [5, 8, 13].

Оскільки НУП впливають на транспорт іонів натрію і води не лише в нирках, а й в інших тканинах, де відбуваються активні транспортні процеси, вони відіграють важливу роль у регуляції водно-сольового гомеостазу (ВСГ), об'єму циркулюючої крові, функціонуванні серцево-судинної системи тощо. У тканинах НУП синтезуються як препрогормони, далі модифікуються в прогормо-

ни, перетворюючись, у подальшому, на активну форму [10, 15]. Можливо з цим пов'язані труднощі їх виділення в чистому вигляді та створення на їх основі відповідних лікарських засобів (сечогінних, кардіотонічних та ін.).

Останніми роками НУП привернули увагу клініцистів, зокрема кардіологів, завдяки їх клінічній ролі при серцево-судинній патології, прогностичних та діагностичних можливостей [2, 4, 10, 12].

У процесі регуляції ВСГ НУГ реалізує свою дію через ниркові та позаниркові механізми, важливе місце серед яких займає травний канал. Якщо врахувати, що в просвіт кишечника людини впродовж доби надходить 8-10 л рідини, з яких 98-99% всмоктується назад, стає зрозуміло, які можливості підтримки ВСГ має цей орган. Особливо зростає роль кишечника в підтримці ВСГ та екскреції продуктів обміну при порушенні видільної функції нирок [11].

Мета дослідження

Вивчити вплив ендогенного НУГ на ренальну та екстраренальну (на рівні кишечника) екскрецію іонів натрію і води з організму та його роль у натрійуретичній дії деяких лікарських засобів.

Матеріал і методи

Вплив НУГ на транспортні процеси іонів натрію і води в нирках і кишечнику досліджували на нелінійних щурах-самцях масою 150-200 г. Стимуляцію продукції ендogenous НУГ здійснювали введенням у хвостову вену тварин 0,9 % розчину NaCl в об'ємі 3 % від маси тіла. Такий метод є загальноновизнаним для збільшення в плазмі крові тварин НУП [13]. Сечу тварин збирали впродовж години після збільшення ОПР. Транспортні процеси в кишечнику досліджували на наркотизованих нембуталом (40 мг/кг) щурах методом прижиттєвої дозованої (0,22 мл/хв) перфузії петель кишечника (15-20 см) ізотонічним сольовим розчином (150 ммоль іонів натрію) з допомогою приладу (Infusion with drawal pump, Sweden) упродовж 1,5-2 год. Забір проб перфузату робили кожні 30 хв.

Уміст НУГ у плазмі крові та кишечному перфузаті визначали методом біологічного тестування на щурах [13] і виражали в ум.од./мл. За ум.од./мл НУГ приймали таку його кількість, яка здатна вдвічі збільшити натрійурез порівняно з контрольними тваринами. Уміст іонів натрію, калію та води в стінці кишки розраховували на 1 г вологої та сухої тканини. Концентрацію іонів натрію й калію в плазмі крові, сечі, кишковому перфузаті визначали методом полум'яної фотометрії на ФПЛ-1.

Для з'ясування можливої участі НУГ у натрійуретичній дії деяких кардіоваскулярних лі-

карських препаратів щурам упродовж 7 днів внутрішньочеревно вводили один із препаратів в умовно терапевтичних дозах: диметилксантини – трентал (“Hochst”, Туреччина), ксантинолу нікотинат (“Галичфарм”, Львів) по 3 мг/кг та гіоцетам (АТ “Артеріум”) – 250 мг/кг. При проведенні досліджень дотримувалися вимог Європейської Конвенції щодо захисту лабораторних тварин (Страсбург, 1986). Статистичний аналіз результатів проведено методом параметричної статистики з використанням програми “Statgraphics” (США) і визначенням t-критерію Стьюдента.

Обговорення результатів дослідження

Встановлено, що після об'ємної стимуляції волюморекторів ізотонічним розчином NaCl концентрація НУГ у плазмі крові збільшилася в 1,25 раза (табл. 1), уміст НУГ у перфузаті тонкої кишки – в 1,45 раза, товстої – в 1,3 раза ($P < 0,001$).

Виділення НУГ у різних відділах кишечника неоднакове. В інтактних щурів екскреція НУГ стінкою тонкої кишки становить $0,056 \pm 0,0029$ ум. од. /мл /см, товстої кишки – в 1,5 раза більше ($0,083 \pm 0,0049$ ум. од. /мл /см). При збільшенні ОПР екскреція НУГ стінкою тонкої кишки збільшується в 1,8 раза, товстої – в 1,2 раза і за величиною показника суттєво не відрізняється від такого в тонкій кишці. Отримані дані дають підстави думати про ймовірну причетність кишечника до утворення НУГ.

Таблиця 1

Вміст НУГ у плазмі крові і кишечнику щурів після збільшення ОПР (ум.од./мл) ($\bar{x} \pm S_x$)

Показники	Контроль (n=10)	Після збільшення ОПР (n=10)
Плазма крові	$5,93 \pm 0,22$	$7,4 \pm 0,20$ *
Перфузат тонкої кишки	$4,4 \pm 0,22$	$6,4 \pm 0,33$ *
Перфузат товстої кишки	$4,2 \pm 0,20$	$5,5 \pm 0,29$ *

Примітка. * - вірогідність різниці показників порівняно з контролем, $P < 0,001$

Таблиця 2

Вплив ендogenous НУГ (збільшення об'єму позаклітинної рідини) на вміст води й іонів натрію в стінці кишок у щурів ($\bar{x} \pm S_x$)

Показники	Контроль	Після збільшення ОПР
Тонка кишка		
Вода, мкл на 1,0 вологої тканини	$814,5 \pm 6,35$	$798,6 \pm 4,31$
Вода, мкл на 1,0 сухої тканини	$4421,1 \pm 165,9$	$3976,1 \pm 103,30$ *
Натрій, мкмоль на 1,0 вологої тканини	$71,9 \pm 1,29$	$63,5 \pm 2,86$ *
Натрій, мкмоль на 1,0 сухої тканини	$389,9 \pm 14,08$	$316,7 \pm 18,91$ *
Товста кишка		
Вода, мкл на 1,0 вологої тканини	$806,8 \pm 2,62$	$818,01 \pm 3,44$ *
Вода, мкл на 1,0 сухої тканини	$4184,7 \pm 69,61$	$4498,0 \pm 98,68$ *
Натрій, мкмоль на 1,0 вологої тканини	$44,4 \pm 2,10$	$61,6 \pm 1,65$ *
Натрій, мкмоль на 1,0 сухої тканини	$221,6 \pm 10,08$	$337,5 \pm 14,43$ *

Примітка. * - вірогідність різниці показників порівняно з контролем, $P < 0,05$

Вплив ендогенного НУГ на транспорт води і електролітів у кишечнику досліджено нами при перфузії окремих його відділів ізотонічним сольовим розчином. Після одногодинної перфузії тонкої кишки реєстрація результуючих (мукозно-серозного і серозно-мукозного) потоків води і електролітів засвідчила, що в контрольних тварин за цей час всмокталося 32,6 % води, концентрація іонів натрію в перфузаті зменшилася на 12,8 %, а його ескреція – на 41,7 %, що свідчить про всмоктування (переважання мукозно-серозного потоку) іонів натрію і води в тонкій кишці. При збільшенні ОПР і дії ендогенного НУГ у перші 30 хв всмоктування води зменшилося на 32 % порівняно з контролем і склало 12,2 % проти вихідної величини. У наступні 30 хв всмоктування води далі зменшувалося з переважанням серозно-мукозного потоку, оскільки об'єм відтікаючого перфузату ($6,8 \pm 0,24$ мл) перевищував об'єм розчину до перфузії (6,6 мл). Помітно зменшувалося і всмоктування іонів натрію. У перші 30 хв концентрація іонів натрію суттєво не відрізнялася від такої в розчині для перфузії, зменшившись на 12,4% порівняно з контрольним періодом. Всмоктування іонів натрію в тонкій кишці склало лише 14% проти вихідного рівня, що втричі менше, ніж у тварин до збільшення ОПР.

При перфузії петель товстої кишки спостерігали протилежну картину – при збільшенні ОПР відбувалася активація всмоктування води й іонів натрію порівняно з контрольним періодом, так із перфузією товстої кишки в інтактних тварин. Всмоктування води в товстій кишці склало 17,5 %, іонів натрію – 31,2 % проти 13 % і 20,8 % у контролі відповідно. У розчині для перфузії калію не було, однак у відтікаючому перфузаті він був наявний. Після збільшення ОПР уміст іонів калію в перфузаті зростає майже вдвічі, що свідчить про збільшення його секреції в кишечнику. Для аналізу отриманих даних в окремій серії експериментів тваринам щоденно впродовж 7-ми діб збільшували ОПР і розраховували кількість спожитого натрію і виділеного його з сечею і калом. Виявилось, що при зменшенні питної збудливості, збільшенні добового діурезу і натрійурезу зростала ескреція іонів натрію з калом.

Результати засвідчили, що при збільшенні ОПР і вмісту НУГ у плазмі крові і кишечнику всмоктування іонів натрію і води в тонкій кишці зменшувалося, в товстій кишці – зростало, що, однак, не компенсує депресію мукозно-серозного транспорту в тонкій кишці, оскільки валова ескреція іонів натрію кишечником збільшується.

Дослідження вмісту води і іонів натрію в стінці кишечнику засвідчило (табл. 2), що при

збільшенні НУГ в організмі вміст води і іонів натрію в стінці тонкої кишки зменшується відповідно на 10 % і 11 % у перерахунку на 1,0 г сухої тканини кишки.

У стінці товстої кишки, навпаки, вірогідно зростає як у перерахунку на 1,0 г вологої, так і сухої тканини, що узгоджується з результатами проведених досліджень при перфузії петель кишечника.

Фармакологічна стимуляція продукції (активації) НУГ засвідчила, що такі лікарські засоби поряд з їх основною дією здатні проявляти помірну діуретичну та салуретичну дію, яка при деяких патологічних станах може бути бажаною. Так, вітчизняний комбінований препарат тіоцетам, який містить тіотриазолін і пірацетам, поряд із церебропротекторною, ноотропною дією має салуретичні, діуретичні властивості [7]. Оскільки тіотриазолін, як складова препарату, збільшує натрійуретичну активність плазми крові і вміст НУГ в організмі та здатний накопичуватися в стінці кишечнику [1] доцільно було дослідити екстраренальну дію тіоцетаму щодо його впливу на всмоктування води й іонів натрію в кишечнику.

Після тривалого (7 діб) застосування тіоцетаму проведена перфузія тонкої кишки щурів ізотонічним розчином NaCl встановила значне зменшення всмоктування води й іонів натрію з переважанням серозно-мукозного їх потоку, як свідчення активації секреторних процесів у тонкій кишці за дії тіоцетаму. Тобто, отриманий ефект виявився подібний тому, який ми спостерігали при стимуляції волюморцепторів, що, ймовірно, обумовлено збільшенням продукції НУГ в організмі. Таку дію тіоцетаму можна вважати побічною, оскільки зменшення всмоктування іонів натрію і води в тонкій кишці може негативно позначитися на всмоктуванні нутрієнтів у кишечнику. А з іншого боку, подібна дія ліків може бути бажаною при деяких порушеннях обміну речовин для корекції швидкості надходження нутрієнтів в організм.

Об'ємна стимуляція в/в уведенням 0,9% розчину NaCl у кількості 3% від маси тіла збільшує виділення іонів натрію нирками. Ескреція іонів натрію при цьому вірогідно зросла в 2,7 раза і склала $6,67 \pm 0,148$ мкмоль/ год/ 100 г проти $2,43 \pm 0,152$ мкмоль/ год/ 100 г у контрольних інтактних щурів.

Оскільки НУГ не виділений у чистому вигляді і як лікарський засіб не застосовується, практичне значення можуть мати препарати, які стимулюють продукцію ендогенного НУГ. Хоча, зокрема, відомо, що помірний сечогінний ефект диметилксантинів у першу чергу обумовлений їх кардіо-

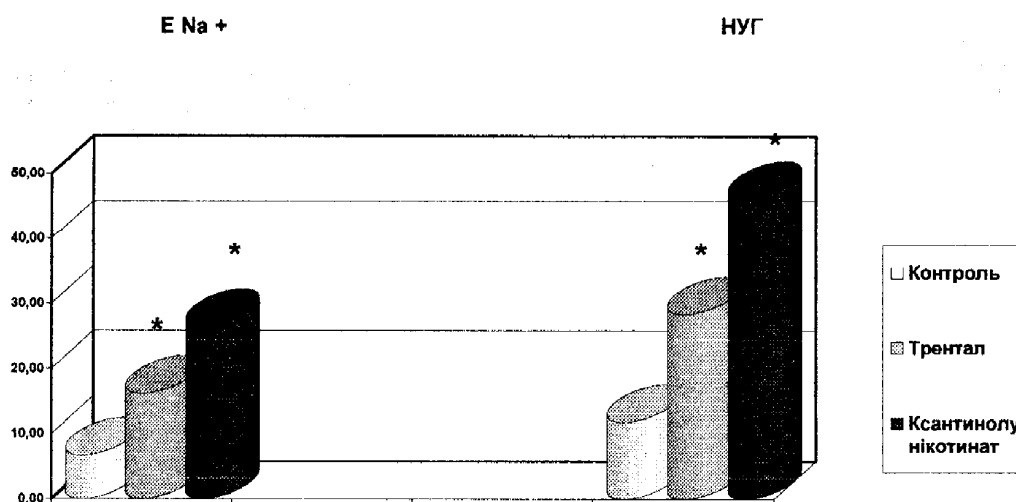


Рис. Вплив тренталу і ксантинолу нікотинату на екскрецію іонів натрію ($E Na^+$, ммоль/год) та вміст натрійуретичного гормону (НУГ, ум.од./мл) у плазмі крові після об'ємної стимуляції.
* - $P < 0,05$ порівнянно з контролем

васкулярною дією, ми вирішили перевірити можливість причетність НУГ до натрійуретичного ефекту препаратів цієї групи. Проведені експерименти засвідчили, що при тривалому (7 діб) уведенні ксантинолу нікотинату і тренталу як до збільшення ОПР, так і виразніше після внутрішньовенного введення 0,9% розчину NaCl у щурів зростає діуретична і салуретична активність препаратів. Так, якщо ксантинолу нікотинат в 1,2 раза підсилює натрійурез порівняно з контрольними тваринами, то після збільшення ОПР екскреція іонів натрію зростає майже в 4 рази. Трентал вірогідно збільшує екскрецію іонів натрію у 2,4 раза лише після об'ємної стимуляції. При визначенні натрійуретичної активності плазми крові щурів і вмісту в ній НУГ виявилось, що при тривалому введенні тренталу за умов збільшення ОПР вміст НУГ у плазмі крові зростає у 2,4 раза ($P < 0,05$), у той час, коли за дії ксантинолу нікотинату - у 3,9 раза, що корелює з виразнішою його натрійуретичною дією (рис.).

Це свідчить про те, що натрійуретична дія досліджуваних диметилксантинів, особливо - ксантинолу нікотинату, обумовлена збільшенням натрійуретичної активності плазми крові та зростанням у ній вмісту НУГ.

Висновки

1. Волюмостимуляція збільшує вміст НУГ у плазмі крові і кишечнику, що призводить до активації виділення іонів натрію з організму нирками і кишечником.

2. НУГ зменшує всмоктування іонів натрію і води в тонкій кишці тварин, стимулює їх мукоз-

но-серозний транспорт у товстій кишці, активує секрецію іонів калію в кишечнику.

3. Фармакологічна стимуляція НУГ в організмі є одним із механізмів впливу деяких кардіоваскулярних лікарських засобів (ксантинолу нікотинат, трентал, тіоцетам) на фільтраційно-реабсорбційні процеси в нирках та абсорбційно-секреторні процеси в кишечнику.

Перспективи подальших досліджень

При розробці нових препаратів, що впливають на водно-сольовий обмін і функцію нирок, слід враховувати, що одним із об'єктів регуляції ВСГ може бути кишечник, роль якого як видільного органу зростає при нирковій недостатності.

Література. 1. Геруш О.В. Вплив тіотриазоліну на показники функції нирок та водно-сольового обміну: автореф. дис. на здобуття наук. ступеня канд. фарм. наук: спец. 14.03.05 – фармакологія / О.В. Геруш. – Харків, 2004. – 21 с. 2. Діагностична і прогностична цінність значення мозкового натрійуретичного пептиду при серцевій недостатності та інших кардіологічних станах: Методичні рекомендації / В.М. Ждан, І.П. Катеренчук, І.Р. Шумейко [та ін.]. – Київ, 2009. – 36 с. 3. Елисеєв О.М. Натрійуретические пептиды. Эволюция знаний / О.М. Елисеєв // Терапевт. арх. – 2003. – № 9. – С. 40-45. 4. Жураківська О.Ю. Натрійуретичні пептиди (НУП) – прогностичні та діагностичні можливості (огляд літератури) / Ю.О. Жураківська // Наукова періодика України. – 2009. – № 6. С. 23-33. 5. Иванов Ю.И. О роли печени в образовании натрийуретического фактора / Ю.И. Иванов, И.К. Капинос // Пробл. эндокринологии. – 1986. – Т.32, № 5. – С. 63-66. 6. Кишкан І.Г. Вплив тренталу і ксантинолу нікотинату на функцію нирок та стан водно-сольового обміну (експериментальне дослідження): автореф. дис. на здобуття наук. ступеня канд. мед. наук: спец. 14.03.05 – фармакологія / І.Г. Кишкан. – Київ, 2001. – 20 с. 7. Коровенкова О.М. Вплив одноразового та багаторазового введення тіоцетаму на екскреторну функцію нирок за умов водного навантаження / О.М. Коровенкова, Р.Б. Косуба // Медична хімія. – 2011. – № 4. – С. 62-65. 8. Кучер В.И. Натрийуретический фактор, некоторые свойства. В кн. «Фармакол. регуляция функции почек». – Куйбышев,

1981. – С. 64-70. 9. Натрийуретические пептиды: Физиологическая и клиническая роль / Н.Г.Ватугин, Н.В.Калинкина, Е.В.Склянная [и др.] // Укр. кард. ж. – 2005. – № 5. – С. 115-211. 10. Натрийуретические пептиды (гормоны) в современной кардиологии: от теории к практике. Раздел I. / А.И.Дядык, А.Э.Багрий, А.С.Воробьева [и др.] // Ліки України. – 2008. – № 5. – С. 40-42. 11. Состояние систем организма при заболеваниях почек / Г.А.Белицкая, Т.Г.Гюризова, А.Д.Кожешников [и др.] / Под ред. А.А.Пырига. – К.: Здоровье, 1988. – 208 с. 12. Хирмапов В. Натрийуретические пептиды: перспективы использования в диагностике и лечении сердечной недостаточности / В.Хирмапов // Врач. – 2003. – № 7. – С. 37-38. 13. Ivanov Yuri I. Some chemical propeptides of the factor / Yuri I. Ivanov // Hormonal Regulation of Sodium Excretion. Eds. B.L. Lichardus, R.W. Schrier and S. Ponac. – Elsevier / North-Holland Biomedical Press. – 1980. – P. 307-312. 14. Richards M. Natriuretic Peptides: Update on Peptide Release, Bioactivity, and Clinical Use / M. Richards // Hypertension. – 2007. – V. 50 (1). – P. 25-30. 15. Wilkins M. The natriuretic-peptide family / M. Wilkins, S. Redondo, I. Brown // Lancet. – 1997. – V. 349. – P. 1307-1310.

РОЛЬ НАТРИЙУРЕТИЧЕСКОГО ФАКТОРА (ГОРМОНА) В РЕНАЛЬНОЙ И ЭКСТРАРЕНАЛЬНОЙ (НА УРОВНЕ КИШЕЧНИКА) ЭКСКРЕЦИИ ИОНОВ НАТРИЯ ИЗ ОРГАНИЗМА

Р.Б. Косуба, И.Г. Кишкан, О.Н. Коровенкова

Резюме. В работе, выполненной на половозрелых крысах-самцах, представлены результаты влияния эндогенного натрийуретического гормона (НУГ) на транспорт ионов натрия и воды в кишечнике и почках. Продукцию НУГ стимулировали в/в введением 0,9 % раствора NaCl в объеме 3 % от массы тела животных. Транспортные процессы в кишечнике исследовали при перфузии петель кишечника изотоническим солевым раствором. Установлено, что волюм-стимуляция увеличивает содержание НУГ в плазме крови и кишечнике, активирует выделение ионов натрия с организма почками и кишечником. НУГ уменьшает всасывание ионов натрия и воды в тонкой кишке животных, стимулирует мукозно-серозный транспорт в толстой кишке, повышает секрецию ионов калия в кишечнике. Фармакологическая стимуляция НУГ в организме является одним из механизмов влияния некоторых кардиоваскулярных лекарственных средств (ксантинола никотинат, трентал, тиоцетам) на фильтрационно-реабсорбционные процессы в почках и абсорбционно-секреторные процессы в кишечнике.

Ключевые слова: натрийуретический гормон, экскреция ионов натрия, кишечник, почки, крысы.

UDC 615.357 : 612.018 - 019

THE ROLE OF NATRIURETIC FACTOR (HORMONE) IN RENAL AND EXTRA-RENAL (INTESTINAL-LEVEL) EXCRETION OF SODIUM IONS FROM THE ORGANISM

R.B. Kosuba, I.G. Kyshkan, O.N. Korovenkova

Purpose. The influence of endogenous natriuretic hormone (NUH) on renal and intestinal excretion of sodium ions was studied along with its role in the natriuretic effect of some drugs.

Methods. The production of NUH in rats was stimulated by intravenous infusion of 0.9 % solution of NaCl at the rate of 3 % of animal body mass. Renal and intestinal excretion of Na⁺ and water was registered during 1 hour after volume stimulation. The transport processes in the intestinal tract were judged upon by the analysis of the solution before and after intravital perfusion of intestinal loop with isotonic saline at the rate of 0.22 ml/min. The content of NUH in blood plasma and in perfusate was determined by biological testing of rats and expressed in relative value units/ml (RVU/ml) (Yu. Ivanov, 1980). The content of Na⁺, K⁺ and H₂O in the intestinal wall was estimated on 1.0 of moist and dry intestine tissue.

Results. Volume stimulation increases the content of NUH in blood plasma of rats by 25 % (from 5.9 ± 0.22 RVU/ml to 7.4 ± 0.20 RVU/ml) in perfusate of small intestine (Th) – by 45 %, of large intestine (Tc) – by 30 %. The content of NUH in Tc wall in intact animals is as 1.5 times higher than in Th. After volume stimulation the excretion of NUH in Th increases by 1.8 times (0.99 ± 0.064 RVU/ml/cm), in Tc – by 1.2 times and is accompanied by decrease of mucoserous discharge of Na⁺ and H₂O in Th and its activation in Tc. The content of Na⁺, K⁺ and H₂O in the intestinal wall changes, the intestinal excretion of Na⁺, K⁺ increases. Volume stimulation increases renal excretion of Na⁺ by 2.7 times.

Conclusion. Volume stimulation scales up the content of NUH in blood plasma and increases the secretion of Na⁺ by kidneys and intestine. Pharmacological stimulation of NUH production in organism (xantinol nicotinate, trental, thiocetam), affecting filtration-reabsorption processes in the kidneys and absorption-secretion processes in the intestine, increases renal and intestine excretion of Na⁺.

Key words: natriuretic factor (hormone), Na⁺ excretion, intestine, kidneys, rats.

Bukovinian State Medical University (Chernivtsi)

Clin. and experim. pathol. - 2012. - Vol. 11, №3(41). - P.100-104.

Надійшла до редакції 25.08.2012

Рецензент – проф. Ю.С. Росовий

© Р.Б. Косуба, И.Г. Кишкан, О.Н. Коровенкова, 2012