

9. Сысоев Ю.А., Кремер Ю.Н., Шлыгин Г.К. Секреторная функция желудка и энергетический компонент используемых в парентеральном питании смесей // Там же. — 1980. — № 1. — С. 45—49.
10. Шлыгин Г.К. Парентеральное питание и пищеварительная система // Усп. физиол. наук. — 1981. — № 3. — С. 45—61.
11. Gough A., Rat V., Mariano E., Landor J.H. Relationship between amino acid dose and gastric secretory response // Gut. — 1980. — 21, № 2. — P. 91—93.
12. Konturec S.J., Tasler J., Cieszkowski M., Jamorek J. Comparison of intravenous amino acids in the stimulation of gastric secretion // Gastroenterology. — 1978. — 75, № 5. — P. 817—824.
13. Lee G.N., Thomson G.H. Gastric electrolite secretion during nonsteocly fistula rats // Amer. J. Physiol. — 1969. — 216, № 6. — P. 1481—1485.
14. Stastna R., Skala I., Hruha F. Vliv zoztoku zakladnich zivin pouzivanych pro parenteralni vuzivu na zaludecni a pankreatickou secreci // Cs. gastroenterol a vyziva. — 1980. — 34, № 4. — S. 215—221.

Укр. наук. центр радіаційної медицини
М-ва охорони здоров'я і НАН України, Київ

Матеріал надійшов
до редакції 21.12.93

УДК 612.014.461.3+612.015.5+612.46.014.46

М.С.Яременко, І.Л.Попович, О.М.Харламова

Вплив ліофілізованого екстракту слизової оболонки проксимального відділу тонкої кишки на водо- та солевидільну функції нирок у щурів

В опытах на бодрствующих крысах установлено, что лиофилизированный водный экстракт (ЛВЭ) слизистой оболочки тонкого кишечника животных при внутрибрюшинном введении (0,1 мг/кг) на фоне 1 %-ной интрагастральной нагрузки дистиллированной водой увеличивает диурез, выделение с мочой калия и уменьшает задержку экскреции натрия. На фоне 1 %-ной нагрузки изотоническим раствором NaCl ЛВЭ оказывает лишь калийуретический эффект. Повышение доз ЛВЭ до 1 и 10 мг/кг ослабляет его диуретическое, калийуретическое и натрийуретическое действие. В опытах in vitro установлено дозозависимое прямое активирующее действие ЛВЭ на Na^+ , K^+ -АТФазу гомогената коры почек.

Вступ

Відомо, що слизова оболонка травного тракту це рецепторна зона, яка систематично сприймає різноманітні подразнення від компонентів їжі та рідин, введених в шлунково-кишкову порожнину. Один із таких подразників — осмотична дія рідини на слизову оболонку. Встановлено, що звичайна вода є гіпоосмотичним подразником, контакт якого зі слизовою ротової порожнини, шлунка чи тонкої кишки викликає значне підсилення діурезу [6—8]. Останнім часом виявлено, що при введенні в шлунок щурів гіпотонічної рідини в сироватці крові з'являється активатор Na^+ , K^+ -АТФази і одночасно підвищується активність даного ферменту в корі нирки [10]. Визначено, що при зрошенні слизової оболонки ізольованої кишки гіпотонічними розчинами відбувається вивільнення кишкою активатора, під впливом гіпертонічної рідини виділяється інгібітор Na^+ , K^+ -АТФази, а

ізотонічні розчини — неефективні [9]. Це дає можливість зробити припущення, що в слизовій оболонці чи в іншому прошарку стінки тонкої кишки знаходяться активатори і інгібітори Na^+ , K^+ -АТФази, які виходять у кров під впливом відповідних осмотичних подразників і беруть участь у регуляції функції нирок.

Ці дані спонукали нас до проведення безпосередніх досліджень по вивченню впливу екстракту із слизової оболонки тонкої кишки на виділення нирками води та осмотично активних речовин.

Методика

Ліофілізований порошок отримували з супернатанту водного екстракту гомогенату слизової оболонки дванадцятипалої кишки і проксимальної частини порожнистої. Перед центрифугуванням екстракт протягом 20 хв піддавали термічній обробці на киплячій водяній бані. Робочі водні розчини ліофілізату готували *ex tempore*.

Досліди *in vivo* провадили на щурах-самках лінії Вістар масою 190—240 г. Виконано вісім серій експериментів. У 1-й серії досліджень (контроль) у тварин збирали добову сечу за умов позбавлення їжі та води. У 2-й серії — протягом 2 год після введення в шлунок через зонд дистильованої води (2 мл/200 г) та внутрішньоочеревинної ін'єкції води (0,5 мл/200 г). У 3-х наступних серіях інтрагастральне водне навантаження поєднували з введенням ліофілізату, розчиненого в такому ж об'ємі води, в порожнину очеревини в дозах 0,1; 1,0; 10 мг/кг відповідно. У 3-х останніх серіях замість води в шлунок вводили таку ж кількість розчину NaCl (150 ммоль/л), а в порожнину очеревини — воду і розчин ліофілізату (0,1 і 1,0 мг/кг). Вимірювали за загальновідомими методами об'єм сечі, концентрацію в ній натрію та калію осмолярність, рН сечі та вміст у ній сечовини.

У дослідженнях *in vitro* для визначення активності Na^+ , K^+ -АТФази 0,05 мл водного розчину ліофілізату (0,001; 0,01; 0,1; 1 і 10 мг/л) вносили в середовище, де знаходився гомогенат кіркового шару нирки у щура в об'ємі 0,05—1 мл з кінцевим вмістом білка в пробі 70—100 мкг. Активність ферменту визначали за методом Юрасової та співавт. [5].

Статистичну обробку результатів проведено з використанням критерію t Стьюдента.

Результати

Як видно з мал. 1, за базальних умов (без водного навантаження) об'єм сечі виділеної протягом 2 год, становив $0,37 \pm 0,2$ мл, екскреція натрію — $59 \text{ мкмоль/л} \pm 5 \text{ мкмоль/л}$, калію — $61 \text{ мкмоль/л} \pm 4 \text{ мкмоль/л}$. Після водного навантаження у щурів діурез збільшувався на $778 \% \pm 70 \%$, при цьому натрійурез зменшувався на $10 \% \pm 2 \%$, а калійурез не змінювався ($93 \% \pm 18 \%$). Осмолярність сечі на фоні водного діурезу становила $149 \text{ мосмоль/л} \pm 11 \text{ мосмоль/л}$, при базальному діурезі значення цього показника були в 6—8 разів більшими, рН сечі — $7,28 \pm 0,14$.

Введення тваринам ліофілізату (0,1 мг/кг) викликало збільшення виділення калію і попереджувало затримку виділення натрію, зумовлену водним навантаженням. При цьому спостерігався також приріст діурезу. Збільшення дози ліофілізату призводило до зменшення чи зникнення його ефектів на виділення води, натрію та калію за умов водного навантаження. Якщо прологарифмувати дози ліофілізату і відношення значень показників

функції нирок під час водного навантаження до таких за базальних умов, то можна спостерігати практично лінійну обернену залежність «доза — ефект» (мал. 2).

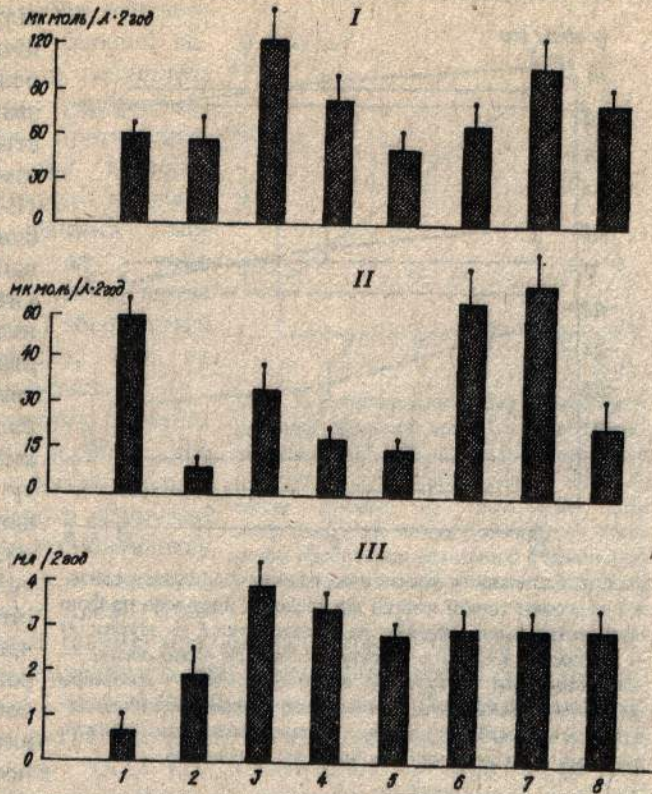
Ліофілізат в дозах 1 і 10 мг/кг вірогідно не впливав на екскрецію сечовини: відповідні показники становили (467 ± 58) мкмоль/л $\times$ $\times$ 2 год; (295 ± 22) мкмоль/л $\times$ 2 год та (345 ± 30) мкмоль/л $\times$ $\times$ 2 год в контролі. Це ж стосується і pH сечі: $7,40 \pm 0,14$ і $7,35 \pm 0,15$ (в контролі — $7,28 \pm 0,14$).

При введенні в шлунок тварин замість води ізотонічного розчину NaCl не спостерігається затримка екскреції натрію з сечею, при цьому виділення води і калію не змінюється. Ін'єкція ліофілізату (0,1 мкг/кг) за цих умов також призводить до збільшення екскреції калію, не впливаючи на виділення натрію та води. Збільшення дози ліофілізату зменшує його каліуретичний ефект (див. мал. 1).

У дослідях *in vitro* виявлено, що ліофілізат в інтервалі доз 0,001—1,0 мг/л дозозалежно підвищує активність Na^+ , K^+ -АТФази гомогенату кори нирки на 25—85 % (таблиця). Подальше збільшення дози ліофілізату зумовлює різке ослаблення його активуючої дії на фермент (мал. 3).

Обговорення

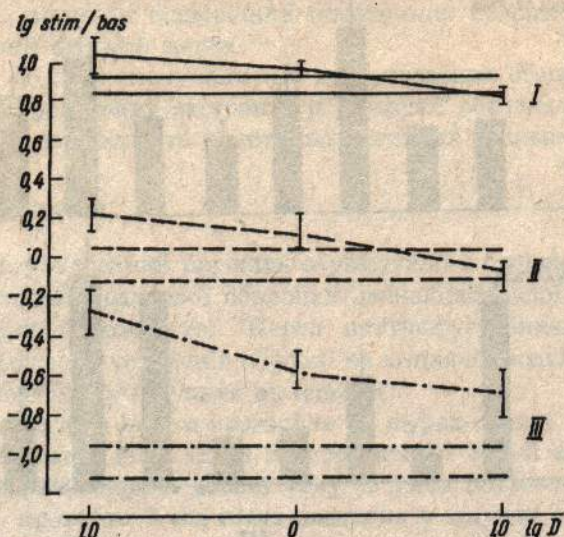
Одержані результати свідчать, що надходження в шлунок значного об'єму рідини — чи то дистильованої води, чи ізотонічного розчину NaCl, різко стимулює діурез, внаслідок чого протягом 2 год нирки виводять з організму воду, об'єм якої еквівалентний водному навантаженню. В основі такого явища, як відомо, лежить рефлекторне і (або) гуморальне гальмування секреції антидіуретичного гормону. При цьому швидкість екскреції сечовини та калію в обох випадках не змінюється (порівняно з базальними умовами). Час, за який відбувається екскреція натрію, залежить від характеру введе-



Мал. 1. Діурез (I), натрійурез (II) та каліурез (III) у щурів до і після внутрішньоочеревинного введення водного розчину ліофілізату на фоні водного сольового навантаження організму:

1 — до водного навантаження; 2 — після водного навантаження; 3, 4, 5 — після водного навантаження, поєднаного з внутрішньоочеревинним введенням ліофілізованого екстракту слизової оболонки тонкої кишки 0,1; 1,0; 10,0 мг/кг відповідно; 6 — після навантаження розчином NaCl (150 ммоль/л); 7, 8 — після сольового навантаження, поєднаного з внутрішньоочеревинним введенням ліофілізованого екстракту

ної в шлунок рідини: при гіпотонічному навантаженні вона зменшується, принаймні, на 2 год, що слід розцінювати як реакцію організму, спрямовану на попередження гіпоосмії позаклітинного водного простору. Якщо ж у



Мал. 2. Залежність уретичного ефекту ліофілізату слизової оболонки тонкої кишки від введеної його дози на фоні інтрагастрального водного навантаження: I — діурез; II — екскреція K⁺; III — екскреція Na⁺. За віссю абсцис — логарифм дози (мг/кг), за віссю ординат — логарифм відношення показника при водному навантаженні до такого за базальних умов. Горизонтальними лініями виділено зони контрольних значень показників.

шлунок надходить ізотонічна рідина, то час екскреції натрію з сечею не змінюється. Це узгоджується з нашими попередніми даними. Так, після 10-хвилинного контакту слизової оболонки ізольованої дванадцятипалої кишки щура з гіпотонічними рідинами в серозний розчин вивільнюються активатори Na⁺, K⁺-АТФази, що призводить до підвищення активності ферменту на 60—80 %, тоді як ізотонічні розчини не стимулюють вивільнення активатора [9]. Далі, 1,5 % інтрагастральне навантаження щурів гіпотонічним розчином викликає вже через 5 хв вихід в кров активатора і збільшення активності ферменту в корі ни-

рок на 56 % [10]. Отже, затримка екскреції натрію з сечею після гіпотонічного водного навантаження організму зумовлена активацією його каналцевої реабсорбції, що, як відомо, здійснюється за участю Na⁺, K⁺-АТФази.

Ліофілізат кишки (0,1 мг/кг) за умов водного навантаження викликає: незначний додатковий діуретичний ефект, про що свідчить виділення за 2 год більшого об'єму сечі, ніж був введений об'єм води в шлунок і порожнину очеревини (3,90 мл ± 0,48 мл, тоді як у контролі — 2,63 мл ± 0,11 мл); дійсний калійуретичний ефект, а також вдвічі послаблює антинатрійуретичну дію водного навантаження.

Вплив різних концентрацій ліофілізованого екстракту епітелію тонкої кишки на активність Na⁺, K⁺-АТФази кіркового шару нирки у щурів (M±m)

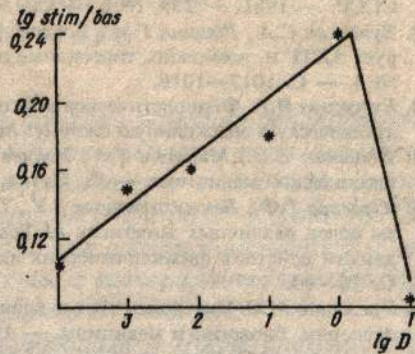
Умова досліджу	Активність ферменту, мкмоль Рн/мг білка × год	
	Контроль	Дослід
Введення ліофілізату, мг/л		
0,0001 (n=9)	16,1±1,3	129,2±2,0*
0,001 (n=12)	16,1±1,3	141,6±5,9**
0,01 (n=15)	16,1±1,3	143,4±4,1**
0,1 (n=11)	10,8±1,1	151,8±6,4**
1 (n=12)	12,8±1,3	173,8±5,6**
10 (n=16)	14,4±1,7	121,1±5,7***

* P<0,01; ** P<0,001; *** P<0,05.

Збільшення виділення нирками калію після введення мінімальної дози ліофілізату можна пояснити підвищенням його концентрації в епітеліоцитах каналців внаслідок активації Na^+ , K^+ -АТФази їх базолатеральних мембран. Разом із тим при цьому слід було б чекати ще більшої затримки виділення натрію в результаті одночасної активації його реабсорбції. Проте нами констатовано протилежне. Слід припустити, що при введенні ліофілізату регуляція екскреції натрію і калію здійснюється різними механізмами, оскільки за умов інтрагастрального навантаження шурів ізотонічним розчином NaCl зберігається його калійуретичний ефект, тоді як виділення натрію не змінюється.

Серед імовірних конкретних речовин, відповідальних за калійуретичну дію ліофілізату, поки що є альдостерон і АКТГ, оскільки відомо, що в перфузаті ізольованого абдомінального комплексу шура виявляється кількість альдостерону, співставима з такою в крові. Крім того, доказано виділення із шлунково-кишкового тракту в кров АКТГ [1, 2]. Припускають, навіть, існування гастро-ентеро-адреналової осі, пов'язаної з метаболізмом натрію і калію [4]. Морфологічним субстратом такої осі слід вважати G-клітини антрально-дуоденальної слизової оболонки, які, крім гастрину, мають також і АКТГ [11]. Стимуляцію вивільнення регуляторних поліпептидів із ендокриноцитів під впливом гіпотонічних розчинів показано нами раніше [3].

Ослаблення ефектів ліофілізату із збільшенням дози зумовлене, мабуть, впливом присутніх у ньому факторів з протилежними йому властивостями, оскільки відомо, що під впливом гіпертонічних розчинів із слизової оболонки двадцятипалої кишки вивільнюються інгібітори Na^+ , K^+ -АТФази [9]. Одержані результати дозволяють вважати, що в епітелію проксимального відділу тонкого кишечника є гуморальний регулятор водо- та солевидільної функції нирки, який діє безпосередньо на епітеліальну тканину нирки, зокрема на її Na^+ , K^+ -АТФазу.



Мал. 3. Дозозалежний ефект ліофілізату слизової оболонки тонкої кишки на активність Na^+ , K^+ -АТФази гомогенату кіркового шару нирки шура *in vitro*. За віссю абсцис — логарифм дози ліофілізату, за віссю ординат — логарифм відношення активності ферменту за умов дозового впливу до такої в контролі.

M.S.Yaremenko, I.L.Popovich, O.N.Kharlamova

THE INFLUENCE OF LIOPHYLIZED MUCOSAL EXTRACT FROM THE PROXIMAL PART OF THIN INTESTINE ON WATER-SALT METABOLISM OF THE KIDNEYS IN RATS

Experiments on Wistar rats injected intragastrally deionized water (1 % of the body weight) and intraabdominally 0.1 mg/kg of the lyophilized water extract (LWE) from the thin intestine have shown that under these conditions diuresis and excretion of K^+ with the urine increase and retention of Na^+ excretion decreases. After intragastral injection of isotonic NaCl solution, the LWE has exerted only the K-excretion effect. An increase in the LWE doses from 1 to 10 mg/kg has weakened all these reactions. It has been found in experiments *in vitro* that the LWE has exerted an activatory dose-dependent effect on Na , K -ATPase from the kidney cortex cells.

A.A.Bogomoletz Institute of Physiology,
National Academy of Sciences of Ukraine, Kiev

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Булгаков С.А., Рощина Г.М., Бобков А.И. и др. Характеристика гормональных функций пищеварительного аппарата, основанная на сочетании перфузии изолированного алиментарного комплекса и радиоиммунно-логического определения гормонов // Докл. АН СССР. — 1981. — 259, № 6. — С. 1506—1508.
2. Булгаков С.А., Рощина Г.М., Бобков А.И. и др. Изолированный кишечный тракт синтезирует АКТИГ и, возможно, тиреоидные гормоны и энкефалины // Там же. — 1982. — 266, № 4. — С. 1017—1019.
3. Бутусова И.А. Физиологическое действие минеральной воды Нафтуса на гастроэнтеропанкреатическую эндокринную систему: Автореф. дис. ... канд.биол.наук. — К., 1991. — 22 с.
4. Ивашкин В.И., Минасян Г.А., Уголев А.М. Теория функциональных блоков и проблемы клинической медицины. — Л.: Наука, 1990. — 303 с.
5. Юрасова Т.Ф., Бекмухаметова З.У., Ташпулатов Э. Свойства транспортной Na, K-АТФа-зы почек различных животных // Транспорт ионов через биологические мембраны и механизм действия физиологических активных веществ. — Ташкент: ФАН, 1982. — С. 76—90.
6. Яременко М.С. Интероцептивные влияния с тонкого кишечника на мочеотделение // Бюл. эксперим. биологии и медицины. — 1960. — № 3. — С. 17—21.
7. Яременко М.С. Влияние мнимого питья жидких пищевых веществ на мочеотделение // Пробл. регуляции секреторной деятельности. — Винница, 1960. — Т. 20. — С. 92—97.
8. Яременко М.С. О рефлекторных связях между желудочно-кишечным трактом и почками: Автореф. дис. ... канд.биол.наук. — К., 1962. — 18 с.
9. Яременко М.С., Прокопенко О.М., Вавилова Г.Л., Харламова О.М. Секреція ендогенних регуляторів Na^+ , K^+ -АТФази ізольованою дванадцятипалою кишкою шурів під впливом осмотичної стимуляції її слизової оболонки // Фізіол. журн. — 1992. — 38, № 3. — С. 67—70.
10. Яременко М.С., Прокопенко О.М., Вавилова Г.Л., Харламова О.М. Активация Na^+ , K^+ -АТФази в клітинах епітелію тонкої кишки та нирок шурів після гіпоосмотичної стимуляції слизової поверхні шлунково-кишкового тракту // Там же. — № 6. — С. 93—97.
11. Grube D., Forsman W. Morphology and function of the enteroendocrine cells // Horm. metab. Res. — 1979. — 11, № 9. — P. 589—606.

Ін-т фізіології ім. О.О.Богомольця
НАН України, Київ

Матеріал надійшов
до редакції 18.04.94