

ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНА БАЛЬНЕОЛОГІЯ

УДК 612.461.25+616-008.9]:615.838(1-924.51.54)

С.В. ІВАСІВКА, Б.І. АКСЕНТІЙЧУК, І.Л. ПОПОВИЧ

РОЛЬ СЕЧОВОЇ КИСЛОТИ У АТРИБУТИВНИХ ЕФЕКТАХ БІОАКТИВНОЇ ВОДИ НАФТУСЯ У ЩУРІВ

В експерименте на крысах виявлена посередницька регуляторна роль мочевої кислоти в діуретическом, калійуретическом, холеретическом, абсорбціоном и адаптогенном ефектах біоактивної води Нафтуса при її курсовом приєме.

ВСТУП

Нами висунута концепція, підтверджена численними даними клінічних спостережень, про посередницьку роль сечової кислоти у відомих ефектах бальнеотерапевтичного комплексу курорту Трускавець, головною компонентою якого є біоактивна вода Нафтуса (БАВН) [1]. Позаяк до складу комплексу входять також аплікації озокериту та мінеральні купелі, а застосування монотерапії нездійсненне із відомих причин, виокремити роль БАВН можливо лише за умов експерименту.

МАТЕРІАЛ І МЕТОДИ

В експерименті досліджено роль сечової кислоти у атрибутивних ефектах БАВН – діуретичному, салуретичному, холеретичному і адаптогенному [5-8]. Задіяно 18 щурів-самок лінії Wistar, з них 11 отримували щоденно впродовж 3 тижнів через зонд БАВН (св. 21-Н) в дозі 15 мл/кг при вільному доступі до неї ж, налітої в поїлки. Інші 7 щурів служили контролем, отримуючи за аналогічною схемою водопровідну воду. Після завершення курсу і збору добової сечі брали пробу крові із хвоста, потім під уретановим наркозом (1,2 г/кг) робили лапаротомію з метою реєстрації швидкості холерезу та всмоктування води.

При цьому у проксимальній і дистальній кінці (10-15 см) тонкої кишки після дванадцятипалої кишки вводили поліетиленові канюлі. Перфузію тонкої кишки здійснювали перистальтичним насосом з швидкістю 0,13 мл/хв. Реєстрацію нетто-води починали через 20-25 хв після початку вливання рідини. За різницею між кількістю рідини, яка поступила в тонкий кишківник і виділилася з нього, визначали швидкість всмоктування води за 15-хвилинні проміжки впродовж 1 год. Одночасно у тварин проводили реєстрацію жовчевиділення. Для цього надрізували жовчний проток і фіксували в ньому тоненький поліетиленовий катетер. В мікропіпетки місткістю 0,1-0,2 мл збирали жовч кожні 15 хв впродовж 1 год. Реєстрацію жовчевиділення проводили також впродовж 30 хв до початку перфузії.

Після завершення 30-хвилинного гострого досліду щурів декапітували з метою забору внутрішніх органів-мішеней для БАВН (печінки, тонкого кишківника, селезінки, тимуса, наднирників).

В жовчі визначали концентрацію холатів та холестерину, розраховували швидкість їх екскреції, як абсолютну, так і на 1г печінки. Також розраховували абсолютну та питому швидкість ентєральної абсорбції води. В крові оцінювали лейкограму.

Користувалися уніфікованими методиками та аналізаторами "Pointe - 180" ("Scientic", USA) і "Reflotron" ("Boehringer Mannheim", BRD).

Цифровий матеріал оброблено на PC Pentium 400 з використанням пакетів програм "Excel" і "Statistica".

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Показано (табл. 1), що курсове вживання БАВН підвищує рівень сечової кислоти в плазмі на 17%. Це супроводжується 2,7-разовим збільшенням її екскреції з сечею. Цим підтверджено наші попередні дані [2].

При цьому концентрація уратів в сечі не тільки не підвищується, а навіть проявляє тенденцію до зниження внаслідок 3,1-разового зростання добового діурезу. Концентрація в добовій сечі калію теж вірогідно не змінюється, натомість натрію – знижується до 23% контрольного рівня, відповідно добовий калійурез збільшується в 2,9 раза, тоді як натрійурез проявляє тенденцію до зменшення. Описані ефекти свідчать за майже 3-разове підвищення мінералокортикоїдної активності, зумовленою у щурів, як відомо, кортикостероном, який водночас проявляє і глюкокортикоїдну активність. Саме остання зумовлює діуретичний ефект на тлі ретенції натрію [4].

В цьому ж експерименті нами відтворено і жовчегінну дію БАВН (табл. 2). Так, холерез зростає на 33%, при цьому суттєву роль відіграє не лише активація процесу, а й збільшення маси печінки, про що свідчить значно нижчий холеретичний ефект, розрахований на 1 г печінки (23%). Екскреція з жовчу холатів зростає на 48%, що сприятливо для поліпшення травлення, екскреція холестерину – на 27%, що сприяє зниженню його вмісту в плазмі. Холеретична дія БАВН поєднується із фізіологічно сприятливими змінами складу жовчі: внаслідок різноспрямованих тенденцій до змін концентрацій

холатів і холестерину холато-холестериновий коефіцієнт жовчі підвищується на 18%, що відображує зниження її літогенності.

Таблиця 1

Вплив 3-тижневого курсу пиття БАВН на параметри обміну уратів та електролітів у щурів

№	Група	Водопровідна вода	Вода Нафтуса	р
№	Параметр (n)	(7)	(11)	р
1.	Маса тіла, г	231±12	224±5	ns
2.	Урикемія, мкМ/л	276±7	322±8	<0,001
3.	Урати сечі, мМ/л	1,58±0,26	1,24±0,09	ns
4.	Діурез, мл/добу*100г	1,48±0,25	4,60±0,26	<0,001
5.	Урикозурия, мкМ/добу*100г	2,12±0,29	5,65±0,45	<0,001
6.	Кліренс уратів, мкл/хв*100г	5,2±0,7	12,0±0,9	<0,001
7.	Na сечі, мМ/л	183±23	42±10	<0,001
8.	Натрійурез, мкМ/добу*100г	252±28	193±47	ns
9.	K сечі, мМ/л	160±10	145±5	ns
10.	Калійурез, мкМ/добу*100г	228±30	665±44	<0,001
11.	(K/Na) ^{0.5}	0,96±0,05	2,82±0,53	<0,001

Таблиця 2

Вплив 3-тижневого курсу пиття БАВН на параметри холерезу і ентеральної абсорбції води у щурів

№	Група	Водопровідна вода	Вода Нафтуса	р
№	Параметр (n)	(6)	(11)	р
1.	Маса тіла, г	223±11	222±5	ns
2.	Маса печінки, г	6,12±0,18	6,64±0,13	<0,05
3.	Холерез, мкл/хв	7,2±0,8	9,6±0,6	<0,05
	мкл/хв*г печінки	1,17±0,13	1,45±0,09	ns
4.	Холестерин жовчі, г/л	0,99±0,06	0,94±0,06	ns
5.	Холати жовчі, г/л	7,70±0,36	8,52±0,58	ns
6.	Холато-холестериновий коефіцієнт	7,86±0,28	9,30±0,34	<0,001
7.	Екскреція холестерину, мкг/хв	7,1±1,0	9,0±0,9	ns
	мкг/хв*г печінки	1,17±0,16	1,36±0,13	ns
8.	Екскреція холатів, мкг/хв	56,0±7,9	82,8±9,2	<0,05
	мкг/хв*г печінки	9,20±1,27	12,40±1,30	ns
9.	Маса тонкого кишківника, мг	587±17	625±12	ns
10.	Ентеральна абсорбція води, мкл/хв*г кишки	26,9±4,8	31,3±3,8	ns
11.	Абсорбція води всім тонким кишківником, мкл/хв	15,8±2,8	19,6±2,3	ns

Прискорення секреції жовчі поєднується із тенденцією до активації всмоктування води в тонкій кишці на 16%. З врахуванням збільшення маси тонкого кишківника на 6% його абсорбційна здатність зростає на 24%.

Класичні ефекти БАВН на сечовидільну і травну системи супроводжуються розвитком загальної адаптаційної реакції організму (табл. 3). Про це свідчить зниження на 35% тиміко-адреналового індекса внаслідок протилежних тенденцій до змін маси тимуса і наднирників – членів класичної “тріади Selye” [9]. Важливо, що ерозії слизової шлунка за даних умов не виникають, як і не розвивається лімфо- і еозінопенія. Більше того, маса селезінки вірогідно зростає на 31%.

Кореляційний аналіз показує, що рівень сечової кислоти плазми найтісніше пов’язаний із добовим діурезом ($r=0,83$) і екскрецією з сечею калію ($r=0,80$), тобто розвиток гіперурикемії прямо детермінує діуретичний ефект на 69%, калійуретичний – на 64%. В значній мірі гіперурикемія визначає збільшення відносної маси печінки ($r=0,56$) та зниження концентрації в сечі натрію ($r=-0,48$). Зв’язок урикемії із концентрацією в сечі калію теж інверсний ($r=-0,32$).

Отже, калійуретичний ефект зумовлений переважаючим ростом діурезу. З огляду на тісну спряженість ентеральної абсорбції води і натрію, яка здійснюється Na,K-помпою ентероцитів, цілком

очевидною є пряма кореляція урикемії із всмоктуванням води кишківником *in toto* ($r=0,46$) та з розрахунку на 1 г сухої маси ($r = 0,30$).

Таблиця 3

Вплив 3-тижневого курсу пиття БАВН на параметри загальної адаптаційної реакції у щурів

№	Група Параметр (n)	Водопровідна вода (6)	Вода Нафтуса (11)	p
1.	Маса тіла, г	223±11	222±5	ns
2.	Надирники, мг	44±5	54±5	ns
3.	Тимус, мг	71±7	54±6	ns
4.	Тиміко-адреналовий індекс	1,70±0,24	1,11±0,12	<0,05
5.	Селезінка, мг	505±49	661±42	<0,05
6.	Лейкоцити, Г/л	9,47±1,50	11,91±1,41	ns
7.	Лімфоцити, % Г/л	57,4±2,5 5,33±0,76	52,8±1,8 6,16±0,68	ns ns
8.	Моноцити, % Г/л	2,98±0,42 0,26±0,02	2,45±0,20 0,30±0,04	ns ns
9.	Еозинофіли, % Г/л	1,83±0,37 0,16±0,03	1,19±0,04 0,14±0,02	ns ns
10.	Базофіли, % Г/л	0,10±0,06 0,010±0,006	0,20±0,07 0,021±0,009	ns ns
11.	Паличкоядерні нейтрофіли, % Г/л	3,08±0,39 0,27±0,03	3,48±0,41 0,43±0,10	ns ns
12.	Сегментоядерні нейтрофіли, % Г/л	34,6±2,8 3,44±0,75	39,9±1,9 4,86±0,65	ns ns

Іншими словами, гіперурикемія детермінує реабсорбцію натрію епітеліоцитами ниркових каналців і абсорбцію води (з натрієм) епітеліоцитами тонкого кишківника. Механізм обидвох ефектів полягає, мабуть, в підвищенні інтрацелюлярного вмісту ц-АМФ через гальмування фосфодіестерази, як це властиво метилксантинам, позаяк аналогічний кінцевий ефект – накопичення ц-АМФ, але іншим шляхом – через активацію аденілицклази – спричинюють адреноагоністи, стимулюючи транспорт води і натрію через епітелій. Має право на існування і гіпотеза про роль за даних умов кортикостерону в активації трансепітеліального транспорту води і натрію [5-8].

Окрім вже згаданого зв'язку урикемії із відносною масою печінки, виявлено пряму помірну кореляцію урикемії із абсолютною швидкістю холерезу ($r=0,37$), екскрецією з жовчю холестерину ($r=0,32$), але не холатів ($r=0,25$).

Урикемія закономірно пов'язана також і з адаптогенними ефектами БАВН. Про це свідчить помірна пряма кореляція із відносною масою надирників ($r=0,39$), маркером їх мінералокортикоїдної активності – K/Na-коефіцієнтом ($r=0,31$), відносною масою селезінки ($r=0,36$), відносним вмістом в крові сегментоядерних нейтрофілів ($r=0,34$) і абсолютним – паличкоядерних ($r=0,42$) – з одного боку, та помірна інверсна кореляція із відносним вмістом лімфоцитів ($r=-0,34$), еозинофілів ($r=-0,38$), моноцитів ($r=-0,41$), тимуса ($r=-0,26$) – з іншого боку.

Гіперурикозурія, як і гіперурикемія, спричинені вживанням БАВН, детермінує діуретичний ефект на 69% ($r=0,83$), холеретичний – на 25% ($r=0,50$). Разом з тим, виявлено помірну кореляцію урикозурії з масою печінки ($r=0,53$), холато-холестериновим коефіцієнтом жовчі ($r=0,43$), дебітом холатів ($r=0,40$) і концентрацією в жовчі холестерину ($r=-0,39$). Зниження концентрації в сечі натрію ($r=-0,69$) асоціюється із підвищенням мінералокортикоїдної активності надирників ($r=0,69$) та збільшенням їх маси ($r=0,33$). Кореляція між урикозурією та масою тимуса інверсна ($r=-0,44$), як і з відносним вмістом моноцитів ($r=-0,50$), еозинофілів ($r=-0,43$) і лімфоцитів ($r=-0,33$), натомість пряма із масою селезінки ($r=0,51$), вмістом сегментоядерних ($r=0,37$) і паличкоядерних ($r=0,33$) нейтрофілів.

ВИСНОВОК

Виникаючі під впливом БАВН гіперурикемія і гіперурикозурія закономірно пов'язані із низкою проявів діуретичного, салуретичного, холеретичного і адаптогенного ефектів цього бальнеочинника.

Література

1. Аксентійчук Б.І. Роль сечової кислоти у механізмах лікувально-профілактичної дії бальнеочинників курорту Трускавець // Матер. II конф. Асоціації учених м. Трускавця (18 жовтня 2002 р.).- Трускавець, 2002.- С. 10-15.
2. Аксентійчук Б.І., Івасівка С.В., Попович І.Л. Динаміка параметрів обміну сечової кислоти, сечовини і креатиніну у щурів при курсовому вживанні біоактивної води Нафтуса // Експерим. та клін. фізіол. і біохімія.-2002.-№1(17).-С.27-32.
3. Берхин Е.Б. Влияние иммуностимуляторов на канальцевую секрецию ксенобиотиков в почке // Бюл. эксп. биол. мед.- 1985.- 100, N 11.- С. 584-586.

4. Берхин Е.Б. Фармакология почек и ее физиологические основы.- М.: Медицина, 1979.- 336 с.
5. Вода Нафтуса і водно-сольовий обмін / Чебаненко О.І., Флонт І.С., Попович І.Л. та ін.- К.: Наук. думка, 1997.- 141 с.
6. Есипенко Б.Е. Физиологическое действие минеральной воды "Нафтуса".- К.: Наукова думка, 1981.- 216 с.
7. Есипенко Б.Е., Жалило Л.И., Костромина А.П., Синельник О.Д. Ионные механизмы желчеотделения.- К.: Наук. думка, 1983.- 168 с
8. Жовчогінна дія води "Нафтуса" / Чебаненко О.І., Попович І.Л., Бульба А.Я., Ружило С.В., Перченко В.П.- К.: Комп'ютерпрес, 1997.- 103 с.
9. Selye H. От мечты к открытию. - М.: Прогресс,1987. - 367 с.

S.V. IVASSIVKA, B.I. AKSENTIYCHUK, I.L. POPOVYCH
THE ROLE OF URIC ACID IN ATRIBUTIVE EFFECTS OF BIOACTIVE WATER
NAFTUSSYA IN RATS

In experiment on rats it is detected mediatoty regulatory role of uric acid in atributive effects (diuretic, K-uretic, cholaretic, absorbtive and adaptogene) of bioactive water Naftussya by its drinking during three weeks.

Інститут фізіології ім О.О. Богомольця НАН України, відділ експериментальної бальнеології, Трускавець

Дата поступлення: 25.07. 2003 р.