

ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

УДК 616.36-06-056:577

© Н.О. Пентюк

Вінницький національний медичний університет імені М.І. Пирогова

ПАТОГЕНЕТИЧНЕ ЗНАЧЕННЯ ПОРУШЕННЯ ОБМІНУ АДЕНОЗИНУ У ФОРМУВАННІ РОЗЛАДІВ ФУНКЦІЙ НИРОК У ЩУРІВ З ЦИРОЗОМ ПЕЧІНКИ. ПРОТЕКТИВНА ДІЯ ПЕНТОКСИФІЛІНУ, ІЗОФЛАВОНІВ ТА ЦИТРАРГІНІНУ

ПАТОГЕНЕТИЧНЕ ЗНАЧЕННЯ ПОРУШЕННЯ ОБМІНУ АДЕНОЗИНУ У ФОРМУВАННІ РОЗЛАДІВ ФУНКЦІЙ НИРОК У ЩУРІВ З ЦИРОЗОМ ПЕЧІНКИ. ПРОТЕКТИВНА ДІЯ ПЕНТОКСИФІЛІНУ, ІЗОФЛАВОНІВ ТА ЦИТРАРГІНІНУ – Цирроз печінки у щурів індукували 6 тижневим інтрагастральним введенням CCl_4 тіолактону гомоцистеину. Розвиток асцитів і ниркової дисфункції асоціювався із накопиченням вазоактивної речовини аденозину. У нирках і печінці щурів активність аденозилгомоцистеингідролази і 5'-нуклеотидази підвищувалась, активність аденозиндезамінази знижувалась. Ізофлавоноди і пентоксифілін сповільнювали розвиток циррозу і поліпшували функцію нирок. Протективний ефект цитраргініну був незначним.

ПАТОГЕНЕТИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ НАРУШЕНИЯ ОБМЕНА АДЕНОЗИНА С ФОРМИРОВАНИЕМ ПОЧЕЧНОЙ ДИСФУНКЦИИ У КРЫС С ЦИРРОЗОМ ПЕЧЕНИ. ПРОТЕКТИВНОЕ ДЕЙСТВИЕ ПЕНТОКСИФИЛЛИНА, ИЗОФЛАВОНОВ И ЦИТРАРГИНИНА – Цирроз печени у крыс индуцировали 6 недельным интрагастральным введением CCl_4 и тиолактона гомоцистеина. Развитие асцита и почечной дисфункции ассоциировалось с накоплением вазоактивного вещества аденозина. В почках и печени крыс активность аденозилгомоцистеингидролазы и 5'-нуклеотидазы повышалась, активность аденозиндезаминазы снижалась. Изофлавоноиды и пентоксифиллин замедляли развитие цирроза и улучшали функцию почек. Протективный эффект цитраргинина был незначительным.

DISTURBANCE OF THE ADENOSINE METABOLISM RELATED TO RENAL DYSFUNCTION IN CIRRHOTIC RATS. PROTECTIVE EFFECT OF PENTOXIFYLLINE, ISOFLAVONES AND CITRARGININE – The liver cirrhosis in rats was induced by 6 week intragastric administration of CCl_4 and homocysteine-thiolactone. Development of ascites and renal dysfunction associated with accumulation of vasoactive substance adenosine. Activity of S-adenosylhomocysteine hydrolase and 5'-nucleotidase was increased and activity of adenosinedesaminase was decreased in liver and kidney. Pentoxifylline, genisteine and soy isoflavones decelerate liver cirrhosis development and improve renal function. Protective effect of citrarginine was insignificant.

Ключові слова: цирроз печінки, асцит, ниркова дисфункція.

Ключевые слова: цирроз печени, асцит, почечная дисфункция.

Key words: liver cirrhosis, ascites, renal dysfunction.

ВСТУП Гепаторенальний синдром – тяжке ускладнення циррозу печінки, яке характеризується прогресуючим зниженням ниркової функції і визначає високу летальність. Механізми розвитку гепаторенального синдрому вивчені недостатньо, тому сьогодні практично відсутні дієві заходи щодо його корекції. Порухення кровообігу в портальній системі і, зокрема, розширення мезентеріальних судин та спланхнічна гіперемія, які первинно виникають як наслідок сповільнення кровотоку через фіброзно-змінену печінку,

в подальшому поглиблюються через посилене утворення вазодиліаторів (оксид азоту, глюкагон та ін.). Спланхнічна гіперемія та вазодиліація приводять до значного зниження загального судинного опору та артеріальної гіпотензії. Компенсація цих гемодинамічних змін досягається посиленням синтезу вазоконстрикторів (ренін, ангіотензин II, ендотелін), що лише частково компенсує зміни в мезентеріальному басейні, проте спричиняє судинну констрикцію в інших органах. Нирки, як відомо, є дуже чутливими до дії пресорних чинників, тому їх надлишок зумовлює ниркову вазоконстрикцію, гіпоперфузію та прогресуюче зниження клубочкової фільтрації [18].

До числа вазоактивних молекул належить аденозин, який має дилатуючу дію щодо більшості судин, в тому числі і мезентеріальних, але викликає констрикцію судин нирок і легень. Цілком можливо, що накопичення аденозину може бути причетне до формування патерну гемодинамічних порушень при цирозі [16]. Головним джерелом утворення аденозину в нормоксичних умовах є реакція гідролізу S-аденозилгомоцистеїну за участю S-аденозилгомоцистеїнгідролази, а за умов гіпоксії джерелом аденозину є розпад АТФ. Апіраза відщеплює пірофосфатний чи фосфатний залишки від АТФ чи АДФ, відповідно, перетворюючи їх в АМФ, а 5'-нуклеотидаза здійснює дефосфорилування АМФ до аденозину. Деградація аденозину здійснюється через його дезамінування за участю аденозиндезамінази. Раніше було продемонстровано, що формування портальної гіпертензії супроводжується накопиченням аденозину, однак причини цього явища не з'ясовані [16]. Залишається не вивченим також питання, як змінюється рівень аденозину під впливом фармакотерапії. У низці досліджень показано, що речовини флавоноидної природи, пентоксифілін, бета-н та аргінін здатні гальмувати печінковий фіброгенез та уповільнювати розвиток циррозу печінки, а з іншого боку ці речовини справляють позитивний вплив на ниркову функцію [8, 9, 12]. Тому ми очікуємо, що вони можуть виявляти протекторну дію і при гепаторенальному синдромі.

Мета роботи: дослідити зв'язок порушень обміну аденозину з формуванням ниркової дисфункції у щурів з експериментальним циррозом печінки та оцінити протективну дію пентоксифіліну, флавоноидів та цитраргініну.

МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ Дослідження проведено на 59 білих самцях-щурах, які знаходились на звичайному раціоні віварію, та мали вільний доступ до питної води. Існуючі моделі експериментального циррозу печінки

інки передбачають хронічне введення тетрахлорметану (CCl_4) протягом 15-18 тижнів [7]. Раніше ми встановили здатність надлишку гомоцистеину суттєво посилювати фібротичні процеси в печінці. Тому в цьому експерименті цироз печінки ми індукували одночасним введенням CCl_4 і гомоцистеину. Це дозволило викликати декомпенсований цироз з явищами портальної гіпертензії та печінкової недостатності у всіх дослідних тварин в значно коротші терміни. Тварини дослідної групи протягом 6 тижнів отримували інтрагастрально CCl_4 в дозі 0,3 мл/100 г маси, 40 % розчину CCl_4 на соняшниковій олі двічі на тиждень та тіолактон гомоцистеину в дозі 100 мг/кг маси чотири дні на тиждень. Група інтактного контролю отримувала відповідну кількість олі. Тварини інших груп, крім CCl_4 та гомоцистеину, відповідно, отримували пентоксифілін, препарат ізофлавонодіолю ЕКСО, геністеїн та цитрагінін (бетаїн + аргінін). Пентоксифілін вводили щоденно інтрагастрально протягом 5-6 тижнів у дозі 16 мг/кг, ЕКСО – інтрагастрально 100 мг/кг маси 5 днів на тиждень протягом 6 тижнів, геністеїн – підшкірно 1 мг/кг, попередньо розчинивши в 20 % диметилсульфоксиді, протягом 6 тижнів, цитрагінін – інтрагастрально в дозі 5 мл/кг 5 разів на тиждень протягом 6 тижнів.

У сироватці крові чи сечі визначали рівень сечовини, креатиніну та натрію стандартними методами клінічної біохімії. Вміст гіалуронової кислоти визначали методом тонкошарової хроматографії [3]. В печінці визначали кількість гідроксипроліну [15]. Швидкість клубочкової фільтрації розраховували за

кліренсом ендogenous креатиніну. В постмітохондріальній фракції печінки і нирок визначали активність ферментів обміну аденозину. Активність амілази (КФ 3.6.1.5) та 5'-нуклеотидази (КФ 3.1.3.5) визначали за кількістю неорганічного фосфату, що утворюється при гідролізі, відповідно, АДФ чи АМФ [2, 5]. Активність S-аденозилгомоцистеїн-гідроксилази (КФ 3.3.1.1) визначали за швидкістю утворення S-аденозилгомоцистеїну з гомоцистеїну та аденозину [6]. Активність аденозиндезамінази (КФ 3.5.4.4) оцінювали за кількістю аміаку, що утворюється при гідролітичному дезамінуванні аденозину [1]. Вміст аденозину в сечі визначали за методом тонкошарової хроматографії [11]. Статистичну обробку результатів проводили за допомогою комп'ютерної програми "MS Excel XP".

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕНЬ ТА Х ОБГОВОРЕННЯ Застосування CCl_4 та тіолактону гомоцистеїну протягом 6 тижнів в сумарній дозі 14,4 мл/кг та 2,4 г/кг, відповідно, привело до розвитку маніфестного цирозу печінки у щурів (табл. 1). Індекс маси селезінки зріс на 73 % порівняно з групою інтактного контролю та у 6 з 10 тварин спостерігався асцит. Вміст гіалуронової кислоти в сироватці крові зріс вдвічі, а вміст гідроксипроліну в печінці, специфічного компонента колагену, збільшився в 2,6 рази.

Пентоксифілін виявляв істотну антифіброзну дію, яка проявлялась зменшенням селезінкового індексу, зменшенням рівня гідроксипроліну в печінці і гіалуронату в сироватці крові, порівняно з групою щурів з моделлю цирозу, а частота асциту зменшилась вдвічі.

Таблиця 1. Вплив пентоксифіліну, ізофлавонодіолю та цитрагініну на стан печінки у щурів з моделлю цирозу, створеною поєднаним введенням CCl_4 та гомоцистеїну ($M \pm m$)

Показники	Інтактний контроль, n=7	CCl_4 + гомоцистеїн, n=10	CCl_4 + гомоцистеїн			
			+пентоксифілін, n=12	+ізофлавонодіол, n=12	+геністеїн, n=9	+цитрагінін, n=9
	1	2	3	4	5	6
Маса селезінки/ маса тварини*100	0,38± 0,02	0,66± 0,04*	0,50±0,03*#	0,49± 0,02*#	0,43± 0,02*# [∇]	0,58± 0,03*
Гіалуронова кислота, нг/мл	72,0± 3,75	145± 8,00*	103±7,86*#	99,3± 3,69*#	85,0± 4,38*# [∇]	122± 600*#
Гідроксипролін печінки, мкг/г	444± 47,0	1092± 69,4*	782± 69,0*#	739± 58,6*#	582± 37,6*#	922± 82,8*
Асцит, кількість тварин	0 0%	6 60,0%*	3 25,0%*	0 0% #	0 0% #	3 33,3%*

Примітки: 1. * – вірогідна різниця стосовно групи 1; 2. # – вірогідна різниця стосовно групи 2; 3. ∇ – вірогідна різниця між групами 5 та 4.

Пентоксифілін виявляв істотну антифіброзну дію, яка проявлялась зменшенням селезінкового індексу, зменшенням рівня гідроксипроліну в печінці і гіалуронату в сироватці крові, порівняно з групою щурів із моделлю цирозу, а частота асциту зменшилась вдвічі. Захисна дія ізофлавонодіолю була співставною з такою у пентоксифіліну, причому в жодному випадку не спостерігалось асциту. Найбільш потужну антифіброзну дію виявляв геністеїн. Цитрагінін лише частково попереджав розвиток цирозу і у 3 тварин цієї групи був асцит.

Як видно з таблиці 2, у тварин з цирозом печінки мало місце значне порушення ниркової функції, що проявлялось накопиченням в крові продуктів азотистого обміну, зменшенням клубочкової фільтрації та затримкою натрію. Так, вміст креатиніну в сироватці

крові зріс на 80 %, а швидкість клубочкової фільтрації впала в 2,5 рази, добова екскреція натрію з сечею – на 37 %.

Застосування пентоксифіліну значною мірою запобігало порушенню функції нирок циротичних тварин. Так, екскреція натрію з сечею та швидкість клубочкової фільтрації зменшились лише на 14 % та 30 % відповідно. Ізофлавонодіол і, особливо, геністеїн також виявляли нефропротекторну дію. Наприклад, в групі тварин, що отримували геністеїн, швидкість клубочкової фільтрації і натрійурез знизились лише 23 та 12 % відповідно. Найменшу захисну дію щодо нирок мав цитрагінін, причому особливістю його дії було зростання вмісту сечовини в сироватці крові. Це цілком закономірно, оскільки до складу цитрагініну входить аргінін, катаболізм якого йде з утворенням сечовини.

Виявилось, що у щурів з цирозом печінки екскреція аденозину з сечею зростає в 3,3 раза (табл. 3). Причиною накопичення аденозину, як свідчать наші дані, є не лише посилене його утворення, але і гальмування деградації. Активність аденозилгомоцисте нгідролази та 5'-нуклеотидази в печінці зростала на 103 та 28,4 %, а в нирках – на 68 та 63 % відповідно. Активність аденозидезамінази в печінці та нирках спадала на 43 та 41% відповідно. Застосування пентоксифіліну зменшувало дисбаланс в обміні аденозину в печінці і нирках. Ефект ізофлавоно дів со та геністе ну був співставним з ефектом пентоксифіліну, а в нирках нормалізуючий вплив геністе ну виявився найбільш потужним. Вплив цитраргінину на обмін аденозину у щурів з цирозом печінки був суттєво меншим.

Наявність асцити є ознакою тяжко портально гіпертензії, тому цілком закономірно, що ступінь спленомегалії, вміст гіалуронату в сироватці крові та гідрок-

сипроліну в печінці був вірогідно більшим у щурів з асцитом (табл. 4). Наявність асцити також була тісно пов'язана з ступенем нирково дисфункції. Так, показники азотемії, затримки натрію і рідини були вірогідно вищими у тварин з асцитом, ніж без асцити. Очевидно, що у формуванні портально гіпертензії та нирково дисфункції при цирозі бере участь аденозин, оскільки його екскреція з сечею у тварин з асцитом виявилась на 34 % більшою, ніж у тварин без асцити. Крім того, найбільш виразні зміни в активності ферментів обміну аденозину в печінці та нирках виявлялись саме у тварин з асцитом.

Про тісну залежність між порушеннями обміну аденозину і формуванням нирково дисфункції у тварин з цирозом печінки свідчить і кореляційний аналіз (табл. 5). Зокрема, рівень креатиніну в крові, швидкість клубочково фільтрації та натрійурез достовірно корелюють з екскрецією аденозину із сечею, активністю

Таблиця 2. Вплив пентоксифіліну, ізофлавоно дів та цитраргінину на функціональний стан нирок у щурів з моделлю цирозу, створеною поєднанням введенням CCl₄ та гомоцисте ну (M±m)

Показники	Інтактний контроль, n=7	CCl ₄ + гомоцисте н, n=10	CCl ₄ + гомоцисте н			
			+пентоксифілін, n=12	+ізофлавоноди со, n=12	+геністе н, n=9	+цитраргінін, n=9
			3	4	5	6
Сечовина сироватки крові, ммоль/л	4,65±0,42	9,20±0,71*	6,67±0,70*#	6,11±0,64#	5,60±0,41#	10,8±0,66*
Креатинін сироватки крові, ммоль/л	108±7,43	194±6,97*	139±5,94*#	142±4,17*#	131±4,08*#	165±5,00*#
Екскреція натрію, ммоль/24 години	0,82±0,03	0,52±0,02*	0,71±0,03*#	0,64±0,02*#	0,72±0,03*# [∇]	0,59±0,02*#
Клубочкова фільтрація, мл/хв	0,30±0,02	0,12±0,01*	0,21±0,01*#	0,19±0,01*#	0,23±0,01*# [∇]	0,15±0,01*#

Примітки: 1. * – вірогідна різниця стосовно групи 1; 2. # – вірогідна різниця стосовно групи 2; 3. ∇ – вірогідна різниця між групами 5 та 4.

Таблиця 3. Вплив пентоксифіліну, ізофлавоно дів та цитраргінину на вміст аденозину в сечі та активність ферментів, що беруть участь в утворенні та деградації аденозину в печінці і нирках щурів з моделлю цирозу печінки (M±m)

Показники	Інтактний контроль, n=7	CCl ₄ + гомоцисте н, n=10	CCl ₄ + гомоцисте н			
			+пентоксифілін, n=12	+ізофлавоноди со, n=12	+геністе н, n=9	+цитраргінін, n=9
			3	4	5	6
Аденозин сечі, мкмоль/ммоль креатиніну	4,98±0,39	16,6±0,66*	7,05±0,51*#	9,03±0,39*#	7,34±0,48*# [∇]	12,9±0,56*#
Печінка (постмітохондріальна фракція)						
S-аденозилгомоцисте нгідролаза	2,81±0,40	5,71±0,48*	4,02±0,23*#	3,25±0,38#	3,13±0,30#	5,78±0,38*
Апіраза	4,56±0,36	4,58±0,53	4,18±0,54	4,33±0,40	4,34±0,41	4,00±0,50
5'-нуклеотидаза	4,58±0,29	5,84±0,35*	4,27±0,38#	4,92±0,20#	4,22±0,31#	4,97±0,39
Аденозидезаміназа	240±9,58	139±7,55*	189±11,8*#	184±6,45*#	205±6,08*# [∇]	162±5,82*#
Нирки (постмітохондріальна фракція)						
S-аденозилгомоцисте нгідролаза	3,17±0,24	5,34±0,34*	4,18±0,33*#	3,25±0,38#	3,52±0,24#	4,90±0,39*
5'-нуклеотидаза	1,32±0,07	2,15±0,10*	1,64±0,07*#	1,74±0,06*#	1,55±0,05*# [∇]	1,86±0,05*
Аденозидезаміназа	337±11,1	200±8,46*	264±7,09*#	266±10,8*#	299±9,82*# [∇]	230±9,19*#

Примітки: 1. Активність ферментів подана в нмоль/хв/мг білка; 2. * – вірогідна різниця стосовно групи 1; 3. # – вірогідна різниця стосовно групи 2; 4. ∇ – вірогідна різниця між групами 5 та 4.

Таблиця 4. Показники стану печінки, ниркової функції, вміст аденозину в сечі та активність ферментів, що беруть участь в утворенні та деградації аденозину в печінці і нирках циротичних щурів з асцитом та без асциту ($M \pm m$)

Показники	Інтактний контроль, n=7	Щури з цирозом печінки	
		без асциту, n=9	з асцитом, n=10
Маса селезінки/ маса тіла *100	0,38±0,02	0,54±0,02*	0,71±0,04*#
Гіалуринова кислота, нг/мл	72,0±3,75	114±6,85*	155±6,21*#
Гідроксипролін печінки, мкг/г	444±47,0	786±37,2*	1213±48,8*#
Сечовина сироватки крові, ммоль/л	4,65±0,42	8,92±0,78*	11,2±0,38 #
Об'єм сечі, мл	5,69±0,29	5,37±0,19	4,56±0,19*#
Креатинін сироватки крові, ммоль/л	108±7,43	168±3,76*	198±8,52*#
Екскреція натрію, ммоль/24 год	0,82±0,03	0,67±0,03*	0,49±0,02*#
Клубочкова фільтрація, мл/хв	0,30±0,02	0,17±0,008*	0,10±0,01*#
Аденозин сечі, мкмоль/ммоль креатиніну	4,98±0,39	12,8±0,60*	17,1±0,73*#
Печінка (постмітохондріальна фракція)			
S-аденозилгомоцисте нгідролаза	2,81±0,40	5,12±0,26*	6,85±0,30*#
Апіраза	4,56±0,36	3,88±0,23	4,82±0,43
5'-нуклеотидаза	4,58±0,29	4,67±0,22	5,84±0,34*#
Аденозиндезаміназа	240±9,58	165±6,09*	133±7,29*#
Нирки (постмітохондріальна фракція)			
S-аденозилгомоцисте нгідролаза	3,17±0,24	4,46±0,22*	5,87±0,32*#
5'-нуклеотидаза	1,32±0,07	1,80±0,05*	2,25±0,07*#
Аденозиндезаміназа	337±11,1	266±10,8*#	200±8,46*

Примітки: 1. Активність ферментів подана в ммоль/хв/мг білка; 2. * – вірогідна різниця стосовно групи інтактного контролю; 3. # – вірогідна різниця стосовно групи тварин без асциту.

Таблиця 5. Кореляційні зв'язки між показниками функціонального стану нирок та обміну аденозину

Показники	Щури з цирозом печінки		
	креатинін сироватки	екскреція натрію	клубочкова фільтрація
Аденозин сечі	0,52*	-0,53*	-0,65*
5'-нуклеотидаза нирок	0,42*	-0,53*	-0,56*
Аденозиндезаміназа нирок	-0,46*	0,57*	0,59*
S-аденозилгомоцисте нгідролаза нирок	0,39*	-0,56*	-0,53*

Примітка. Знаком * позначені вірогідні коефіцієнти кореляції.

5'-нуклеотидази, аденозилгомоцисте нгідролази та аденозиндезамінази в нирках.

Отримані дані свідчать, що розвиток цирозу печінки у щурів супроводжується виразною активацією шляхів, що ведуть до зростання концентрації аденозину. Посилення продукції аденозину є наслідком активації аденозилгомоцисте нгідролази та 5'-нуклеотидази й гальмування активності аденозиндезамінази в печінці і нирках. Ці зміни тісно корелювали з тяжкістю портальної гіпертензії, тварини з асцитом екскретували більші кількості аденозину з сечею, а зміни активності ферментів його обміну були більш масштабними. Порушення обміну аденозину при цирозі печінки тісно пов'язане з формуванням ниркової дисфункції, про що свідчить наявність кореляційних залежностей між показниками обміну аденозину, з одного боку, та падінням клубочкової фільтрації та натрійурезу, з іншого. Враховуючи широкий спектр фізіологічних ефектів аденозину (констрикторна дія щодо судин нирок, дилататорна дія щодо мезентеріальних судин [10]), ця речовина цілком підходить в якості патогенетичного чинника формування гепаторенального синдрому.

Не виключено, що гіперпродукція аденозину причетна і до формування фібротичних змін в печінці, адже відомо, що аденозин є здатний стимулювати профібротичну трансформацію зірчастих клітин пе-

чінки [4]. Ще одним свідченням патогенетичної ролі аденозину в фіброгенезі є отримані нами дані щодо здатності пентоксифіліну гальмувати розвиток цирозу печінки. Пентоксифілін є блокуатором рецепторів до аденозину та деяких фіброгенних цитокінів (ФНП- α , ТФР- β) і інгібітором 5'-нуклеотидази, одного з ферментів синтезу аденозину [12]. Ми підтвердили також нефропротективні властивості пентоксифіліну, які виявлялись в посиленні клубочкової фільтрації, натрійурезу, зменшенні азотемії у циротичних тварин. Поліпшення ниркової функції при застосуванні пентоксифіліну може бути пов'язане як з його антифіброзною активністю, що дозволяє уповільнити декомпенсацію цирозу та розвиток ниркових порушень, так і з його "антиаденозиновими" властивостями, що дозволяє блокувати небажані гемодинамічні ефекти аденозину.

Ізофлавонодиолі, особливо геністеїн, виявили виразну антифіброзну активність і попереджали формування асциту у тварин з цирозом печінки. Нещодавно показано, що геністеїн здатен стимулювати деградацію позаклітинного матриксу та інгібувати тирозинпротеїназу, яка є ключовим чинником фіброгенної трансформації зірчастих клітин печінки [14]. Ми показали, що ці речовини попереджують також і формування гепаторенального синдрому, причому про-

тективні ефекти геністе ну та ізофлавоно дів со пов'язані з впливом на метаболізм аденозину в печінці і нирках. Антифіброзна дія цитрагініну виявилась незначною. Це до певної міри було несподіваним, оскільки до складу препарату входить бета н, який володіє певною антифіброзною активністю [8]. Слабка нефропротекторна дія цитрагініну може бути пов'язана з посиленням мезентеріально вазодилатації (а отже, і поглибленням циркуляторних порушень), адже препарат містить аргінін – основне джерело синтезу оксиду азоту.

Таким чином, отримані нами дані свідчать, що посилена продукція аденозину є елементом патогенезу гепаторенального синдрому, а поліпшення ниркової функції під впливом пентоксифіліну, ізофлавоно дів асоціюється з модуляцією обміну аденозину.

ВИСНОВКИ 1. Формування цирозу печінки у щурів, індукованого поєднаним введенням CCl_4 та гомоцистеину, супроводжується накопиченням вазоактивного метаболіту аденозину, що є наслідком зростання активності в нирках та печінці ферментів аденозилгомоцистеингідролази та 5'-нуклеотидази та пригнічення його деградації ферментом аденозиндезаміназою.

2. Накопичення аденозину у щурів з цирозом печінки асоціювалось з формуванням асцити та ниркової дисфункції.

3. Геністе н, ізофлавоно ди со та пентоксифілін виявили протифіброзну дію та протидіяли формуванню гепаторенального синдрому у щурів з цирозом печінки. Протективна дія цитрагініну виявилась незначною.

Перспективи подальших досліджень. З огляду на фактичну відсутність дієвих терапевтичних засобів для лікування гепаторенального синдрому при цирозі печінки, отримані нами дані дозволяють запропонувати ізофлавоно ди та пентоксифілін не лише для корекції ниркової дисфункції при цирозі, але й в якості потенційних протифіброзних засобів у пацієнтів з прогресуючими хворобами печінки.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Асатиани В.С. Ферментные методы анализа. – М.: Наука. – 1969. – 740 с.
2. Рыбальченко В.К., Коганов М.М. Структура и функции мембран: Практикум. – К.: "Вища школа", 1988. – 312 с.
3. Шаршунова М., Шварц В., Михалец Ч. Тонкослойная хроматография в фармации и клинической биохимии. – М.: Мир, 1980. – Т. 2. – С. 517-519.
4. Chan E.S., Montesinos M.C., Fernandez P., et al. Adenosine A(2A) receptors play a role in the pathogenesis of hepatic cirrhosis // *Br. J. Pharmacol.* – 2006. – № 148(8). – P. 1144-1155.
5. Frassetto S.S., Dias R.D., Sarkis J.J. Characterization of an ATP diphosphohydrolase activity (APYRASE, EC 3.6.1.5) in rat blood platelets // *Mol. Cell. Biochem.* – 1993. – № 8. – P. 47-55.
6. Isa Y., Mishima T., Tsuge H., Hayakawa T. Increase in S-adenosylhomocysteine content and its effect on the S-adenosylhomocysteine hydrolase activity under transient high plasma homocysteine levels in rats // *J. Nutr. Sci. Vitaminol. (Tokyo)*. – 2006. – № 52(6). – P. 479-482.
7. Abraldes J.G., Pasarin M., Garcia-Pagón J.C. Animal models of portal hypertension // *World J. Gastroenterol.* – 2006. – 7. – P. 6577-6584.
8. Kim S.K., Seo J.M., Chae Y.R., et al. Alleviation of dimethylnitrosamine-induced liver injury and fibrosis by betaine supplementation in rats // *Chem. Biol. Interact.* – 2009. – № 12;177(3). – P. 204-211.
9. Endothelial nitric oxide synthase is a critical factor in experimental liver fibrosis. Leung T.M., Tipoe G.L., Liong E.C., et al // *Int. J. Exp. Pathol.* – 2008. – № 89(4). – P. 241-250.
10. Ming Z., Fan Y.J., Yang X., Lutt W.W. Blockade of intrahepatic adenosine receptors improves urine excretion in cirrhotic rats induced by thioacetamide // *J. Hepatol.* – 2005. – № 42(5). – P. 680-686.
11. Pull I., McIlwain H.. Metabolism of (^{14}C)adenine and derivatives by cerebral tissues, superfused and electrically stimulated // *Biochem J.* – 1972. – № 126(4). – P. 965-973.
12. Raetsch C., Jia J.D., Boigk G., et al. Pentoxifylline downregulates profibrogenic cytokines and procollagen I expression in rat secondary biliary fibrosis. // *Gut.* – 2002. – № 50(2). – P. 241-247.
13. Rajapakse N.W, De Miguel C., Das S., Mattson D.L. Exogenous L-arginine ameliorates angiotensin II-induced hypertension and renal damage in rats // *Hypertension.* – 2008. – № 52(6). – P. 1084-1090.
14. Salas A.L., Montezuma T.D., Farica G.G., et al. Genistein modifies liver fibrosis and improves liver function by inducing uPA expression and proteolytic activity in CCl4-treated rats // *Pharmacology.* – 2008. – № 81(1). – P. 41-49.
15. Siddiqi N.J., Alhomida A.S. Investigation into the distribution of total, free, peptide-bound, protein-bound, soluble- and insoluble-collagen hydroxyproline in various bovine tissues // *J. Biochem. Mol. Biol.* – 2003. – № 36(2). – P. 154.
16. Treiber G., Csepregi A., Malfertheiner P. The pathophysiology of portal hypertension // *Dig. Dis.* – 2005. – 23(1). – P. 6-10.
17. Ustundag B., Bahcecioglu I.H., Sahin K., et al. Protective effect of soy isoflavones and activity levels of plasma paraoxonase and arylesterase in the experimental nonalcoholic steatohepatitis model // *Dig. Dis Sci.* – 2007. – № 52(8). – P. 2006-2014.
18. Yeung E., Yong E., Wong F. Renal dysfunction in cirrhosis: diagnosis, treatment and prevention // *Med. Gen. Med.* – 2004. – № 6(4). – P. 91-98.

Отримано 14.10.09.