

## ФАРМАКОКИНЕТИКА

### ВЛИЯНИЕ АСКОРБИНОВОЙ КИСЛОТЫ НА ПОЧЕЧНЫЙ ТРАНСПОРТ ЭНДОГЕННЫХ НИТРАТОВ И НИТРИТОВ У ЧЕЛОВЕКА

С. И. Доломатов, А. И. Гоженко, Т. Я. Москаленко, В. П. Реутов,  
Е. А. Доломатова<sup>1</sup>

В условиях водно-солевой нагрузки на практически здоровых женщинах репродуктивного возраста проведено исследование влияния аскорбиновой кислоты на почечную экскрецию эндогенных нитратов и нитритов. Установлено, что используемая доза аскорбиновой кислоты (10 мг на 1 кг массы тела) в данных условиях эксперимента способствует снижению почечной экскреции эндогенных нитратов за счет модуляции ренальных механизмов их клиренса.

**Ключевые слова:** аскорбиновая кислота, почки

#### ВВЕДЕНИЕ

Поступление экзогенных нитратов и нитритов в организм человека обусловлено несоблюдением норм в ходе агротехнических мероприятий, а также за счет употребления в пищу грунтовых вод поверхностного залегания, обогащенных продуктами распада растительного происхождения [1, 2]. Кроме того, значимые количества нитратов и нитритов образуются эндогенно в ходе окисления молекулы окиси азота, при этом эндогенные нитраты и нитриты, являясь водорастворимыми продуктами инактивации NO, частично выводятся почками [14]. В то же время, согласно теории о циклическом превращении окиси азота, часть нитритов используется в ресинтезе NO гемоглобином [4]. Ранее установлено, что сочетанное фармакологическое действие нитратов и аскорбиновой кислоты существенно превышает эффективность монотерапии нитратами в кардиологической практике [10]. Имеются единичные сообщения, указывающие на возможную роль аскорбиновой кислоты в регуляции почечной экскреции эндогенных нитратов и нитритов у человека [5]. Такая закономерность имеет значительную научную и практическую ценность, однако роль почек в регуляции клиренса нитратов и нитритов требует более глубокого анализа.

#### МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

В исследованиях принимали участие 17 практически здоровых женщин-добровольцев в возрасте 25–35 лет. Исследования почечной экскреции нитритов и нитратов проводили утром натощак в условиях индуцированного диуреза с использованием 0,5 % раствора хлорида натрия объеме 0,5 % от веса, а также

0,5 % раствора хлорида натрия + аскорбиновая кислота из расчета 10 мг на 1 кг веса. Такие условия эксперимента позволяют минимизировать влияние экзогенных источников нитратов и нитритов на результаты исследований и обеспечить стандартизацию условий изучения функционального состояния почек. Кроме того, водно-солевая нагрузка была выбрана в связи с тем, что темпы поступления натрия в организм существенно влияют на содержание продуктов обмена окиси азота в биологических жидкостях у человека, а внутрипочечные натрий-регулирующие механизмы тесно связаны с параметрами почечного клиренса нитратов и нитритов. После водно-солевой нагрузки женщины находились в состоянии покоя в положении сидя в течение 60 мин. По окончании сбора мочи проводили взятие крови из локтевой вены и стабилизировали ее гепарином. Забор крови и мочи проводился повторно после нагрузки с добавлением аскорбиновой кислоты с суточным интервалом. Измеряли объем диуреза, креатинин мочи и плазмы — фотометрически на спектрофотометре СФ-46 (Россия), осмоляльность мочи и плазмы — криоскопическим методом на осмометре 3D3 (США).

Сумму нитратов и нитритов (NOx) мочи и плазмы определяли на спектрофотометре СФ-46 с использованием реактива Грисса по методике [3].

В центрифужную пробирку помещают 0,25 мл 50 % раствора сульфата цинка, 0,25 мл 17 % раствора феррицианида железа, 1 мл мочи (плазмы, воды — для “холостой” пробы), добавляют 0,5 мл боратного буфера (рН 9,6) и 1 мл дистиллированной воды. Полученную смесь перемешивают и центрифугируют в течение 20 мин при 3000 об/мин, отбирают 2,5 мл надосадочной жидкости в колбу объемом 25 мл, прибавляют 1,25 мл боратного буфера, 1,25 мл дистиллированной воды, перемешивают и пропускают через колонку с губчатым кадмием, вначале “холостую” пробу, затем

<sup>1</sup> Кафедра общей и клинической патологической физиологии Одесского государственного медицинского университета, Украина, 650263, Одесса, Валиховский пер., 2.

Влияние аскорбиновой кислоты на почечную экскрецию нитратов и нитритов в условиях водно-солевой нагрузки ( $M \pm m$ ,  $n = 17$ )

Показатель	Нагрузка раствором хлорида натрия	Нагрузка раствором хлорида натрия + аскорбиновая кислота
Диурез, мл/ч	165 ± 11	141 ± 14
Осмоляльность мочи, мосмоль/кг H <sub>2</sub> O	393 ± 17	495 ± 22 $p < 0,05$
Креатинин мочи, ммоль/л	5,7 ± 0,7	8,3 ± 0,9 $p < 0,05$
Белок мочи, мг/л	13 ± 0,3	14 ± 0,4
Нитраты и нитриты мочи, мкмоль/л	48,2 ± 1,2	32,2 ± 1,5 $p < 0,01$
Креатинин плазмы, мкмоль/л	62 ± 2	62 ± 2
Осмоляльность плазмы, мосмоль/кг H <sub>2</sub> O	291 ± 2	289 ± 2
Нитраты и нитриты плазмы, мкмоль/л	9,2 ± 0,3	8,6 ± 0,3
Экскреция осмотически активных веществ, мосмоль/ч	60,1 ± 2,7	65,3 ± 2,5
Экскреция креатинина, ммоль/ч	0,92 ± 0,05	1,07 ± 0,07
Экскреция белка, мг/ч	2,1 ± 0,2	1,8 ± 0,2
Экскреция нитратов и нитритов, мкмоль/ч	7,4 ± 0,2	3,9 ± 0,3 $p < 0,01$

**Примечание.**  $p$  — отличия достоверны в сравнении с водно-солевой нагрузкой без аскорбиновой кислоты.  $n$  — число наблюдений.

испытуемые. Элюат собирают в ту же мерную колбу, добавляют 2 мл 4 % раствора реактива Грисса, доводят до метки объем смеси дистиллированной водой и оставляют на 10 мин. Измерение против “холостой” пробы проводят в кювете с длиной оптического хода 10 мм.

Калибровочный график строили по результатам фотометрического анализа растворов нитрата натрия в диапазоне концентраций от 0 до 200 мкмоль/л.

Белок мочи определяли фотометрически на фотометре КФЕ-3 (Россия). На основе полученных концентрационных показателей были рассчитаны величины почечной экскреции определяемых веществ в расчете на 50 кг массы тела.

Статистический анализ результатов исследований проводили с использованием  $t$ -критерия Стьюдента.

## РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Согласно приведенным в таблице данным, нагрузка водно-солевым раствором при одновременном приеме аскорбиновой кислоты не сопровождается значительным изменением функционального состояния почек по сравнению с данными, полученными при нагрузке только раствором хлорида натрия. В тоже время, величины осмоляльности мочи и концентрация креатинина в моче на фоне введения аскорбиновой кислоты заметно увеличивались при незначительных отличиях объема диуреза. При этом экскреция креатинина, концентрация белка в моче и его экскреция существенно не изменялись, также как и концентрация креатинина в плазме крови, осмоляльности плазмы крови, содержание NOx в плазме крови. Следует, однако, отметить, что концентрация NOx в моче, а также их экскреция достоверно уменьшались при введении аскорбиновой кислоты.

Анализ данных литературы свидетельствует о том, что почки играют важную роль в поддержании кон-

центрационных показателей аскорбиновой кислоты [9, 12], нитратов и нитритов во внеклеточной жидкости человека [6, 7, 13]. Данные низкомолекулярные вещества легко фильтруются и реабсорбируются в почечных канальцах. Однократное введение неорганических нитратов здоровому человеку приводит к резкому увеличению почечной экскреции данного вещества, при этом средняя величина клиренса нитратов составляла 26 мл/мин, т.е. менее 20 % от величины клиренса креатинина [6, 14]. Причем основные количества профильтровавшегося нитрата реабсорбируются в проксимальном отделе нефрона [10]. Приведенные данные позволяют рассматривать почечный клиренс нитрат- и нитрит-ионов в качестве одного из физиологических механизмов, обеспечивающих поддержание их баланса в организме за счет изменения фильтрации и реабсорбции данных анионов [8].

Важно отметить, что наблюдаемое нами снижение почечной экскреции нитратов и нитритов при поступлении в организм аскорбиновой кислоты происходит на фоне незначительных изменений, как функционального состояния почек, судя по постоянным величинам экскреции креатинина и канальцевой реабсорбции воды и осмотически активных веществ, так и стабильных величин концентраций нитритов и нитратов в плазме крови. Таким образом, эффект снижения почечного клиренса эндогенных нитратов и нитритов, развивающийся при введении аскорбиновой кислоты, не обусловлен существенными изменениями показателей канальцевой загрузки этих анионов. На это указывают неизменный уровень клубочковой фильтрации и концентрации NOx в плазме крови. По нашему мнению, выявленный эффект отражает специфические изменения их транспорта в канальцах нефрона и интенсивности внутривисцеральной продукции, обусловленные поступлением в организм аскорбиновой кислоты.

## ВЫВОД

Аскорбиновая кислота способствует снижению почечной экскреции эндогенных нитратов за счет модуляции ренальных механизмов их клиренса.

## ЛИТЕРАТУРА

1. А. И. Гоженко, В. С. Доренский, Е. И. Рудина и др., *Медицина труда и промышленная экология*, № 4, 15 – 21 (1996).
2. А. И. Гоженко, Н. Г. Славина, С. Г. Котюжинская и др., *Медицина труда и промышленная экология*, № 3, 38 – 39 (2001).
3. Н. Л. Емченко, О. И. Цыганенко, Т. В. Ковалевская, *Клиническая и лабораторная диагностика*, № 6, 19 – 20 (1994).
4. В. П. Реутов, Е. Г. Сорокина, В. Е. Охотин, Н. С. Косицын, *Циклические превращения оксида азота в организме млекопитающих*, Наука, Москва (1998).
5. С. Bednar and C. Kies, *Plant. Foods Hum. Nutr.*, **45**(1), 71 – 80 (1994).
6. N. K. Cortas, and N. W. Wakid, *Pharmacol. Toxicol.*, **68**(3), 192 – 195 (1991).
7. S. T. Davidge, C. P. Stranko, and J. M. Roberts, *Am. J. Obstet. Gynecol.*, **174**(3), 1008 – 1013 (1996).
8. M. Godfrey and D. S. Majid, *Am. J. Physiol. Renal. Physiol.*, **275**(1), F68 – F73 (1998).
9. F. Klein, B. Juhl, and J. S. Christiansen, *Scand. J. Clin. Lab. Invest.*, **55**(1), 53 – 59 (1995).
10. E. V. Negrescu, L. N. Sazonova, G. N. baldenkov, et al., *Int. J. Cardiol.*, **26**(2), 175 – 184 (1990).
11. O. W. Peterson, F. B. Gabbai, R. R. Myers, et al., *Kidney Int.*, **36**(6), 1037 – 1044 (1989).
12. G. Seghieri, L. Martinoli, M. Miceli, et al., *Int. J. Vitam. Nutr. Res.*, **64**(2), 119 – 124 (1994).
13. T. Suto, G. Losonczy, C. Qiu, et al., *Kidney Int.*, **48**(4), 1272 – 1277 (1995).
14. A. Wennmalm, G. Benthin, A. Edlund, et al., *Circ. Res.*, **73**(6), 1121 – 1127 (1993).

Поступила 18.12.03

## EFFECT OF ASCORBIC ACID ON THE RENAL TRANSPORT OF ENDOGENOUS NITRATES AND NITRITES IN HUMANS

S. I. Dolomatov, A. I. Gozhenko, T. Ya. Moskalenko, V. P. Reutov, and E. A. Dolomatova

Department of General and Clinical Pathophysiology, Odessa State Medical University, Valikhovskii per. 2, 65026 Odessa, Ukraine

Effect of ascorbic acid on the renal excretion of endogenous nitrates and nitrites under aqueous-salt load was studied in practically healthy females. The administration of ascorbic acid in a dose of 10 mg/kg body weight under these conditions favored a decrease in the renal excretion of endogenous nitrates due to modulation of their renal clearance mechanism.