

# ФАРМАКОЛОГИЯ ВЫДЕЛИТЕЛЬНОЙ СИСТЕМЫ

## ПОВЫШЕННОЕ ПОТРЕБЛЕНИЕ НАТРИЯ ХЛОРИДА МОДУЛИРУЕТ МОЧЕГОННОЕ ДЕЙСТВИЕ ЭНАЛАПРИЛАТА У ИНТАКТНЫХ КРЫС И НА МОДЕЛИ ОТЕЧНОГО СИНДРОМА

С. Ю. Штрыголь, В. А. Шумакова<sup>1</sup>

В опытах на крысах установлено, что повышенное потребление NaCl модулирует ренальные эффекты эналаприлата. У животных с отечным синдромом, вызванным поддиафрагмальным сужением задней полой вены, при гипернатриевом рационе усиливается натрийуретическое действие препарата как в подострой, так и хронической стадии недостаточности кровообращения. У крыс с моделью отеков, но не у интактных животных эналаприлат увеличивает экскрецию креатинина. В противоположность стандартному рациону при избытке потребляемого натрия эналаприлат уменьшает питьевую активность крыс с кавальной обструкцией. Это способствует преодолению положительного баланса жидкости.

**Ключевые слова:** питание, минеральные вещества, почки, отечный синдром, эналаприлат

### ВВЕДЕНИЕ

Одним из направлений лечения недостаточности кровообращения (НК) является применение ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента (ИАПФ) [2, 3]. Эти препараты обладают ренопротекторным и диуретическим эффектами. Однако остается неизвестным действие ИАПФ на водно-солевой баланс и выделительную функцию почек в зависимости от уровня потребления хлорида натрия. Количество поваренной соли в пищевом рационе нередко превышает физиологические нормы, что неблагоприятно влияет на патогенез НК и отечного синдрома. Как установлено нами ранее [1, 7], при гипернатриевом солевом режиме значительно изменяется эффективность таких средств патогенетической терапии НК с отечным синдромом, как петлевые и тиазидовые диуретики, а также ряда других лекарственных средств. Цель настоящей работы — выяснить состояние водно-солевого баланса и выделительной функции почек у интактных крыс и на модели НК с отечным синдромом под влиянием ИАПФ эналаприлата в условиях стандартного рациона и повышенного потребления NaCl.

### МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Эксперименты выполнены на беспородных крысах массой 200–250 г, находившихся на стандартном рационе вивария (0,15 г NaCl на животное) и разделенных на 2 группы. Первая получала для свободного питья воду, вторая — 1 % раствор NaCl. Выделительную функцию почек изучали у интактных крыс и на модели отечного синдрома (поддиафрагмальное сужение задней полой вены на 2/3 от исходной величины, выполняемое под наркозом этаминал-натрием, 35–40 мг/кг) [5]. Раствор NaCl вводили в рацион оперированных крыс сразу после выхода их из наркоза.

Опыты выполняли на вторые – третьи сутки (подострая стадия, период максимальной выраженности отеков) и через месяц после моделирования отеков (хроническая стадия). Развитие отеков контролировали визуально и путем взвешивания крыс. С использованием обменных клеток определяли количество выпитой жидкости и диурез за сутки. В пробах мочи определяли содержание креатинина (реакция Яффе), натрия и калия (фотометрия пламени), рассчитывали суточную экскрецию этих веществ. Эффекты эналаприлата (энап, KRKA, Словения) оценивали на следующие сутки после определения контрольных показателей. Выбор препарата обусловлен тем, что он не требует превращения в активный метаболит в печени, функции которой в условиях сужения задней полой вены над местом впадения печеночных вен резко нарушены [6]. Эналаприлат вводили внутривентриально в дозе 2,5 мг/кг перед помещением животных в обменные клетки. В контрольных опытах животные получали внутривентриально аналогичный объем воды для инъекций. Статистическую значимость межгрупповых различий оценивали по *t*-критерию Стьюдента, внутривентриальных (до и после введения эналаприлата) — по критерию Т Вилкоксона.

### РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

*Исходное состояние выделительной функции почек.* При обычном рационе у крыс с моделью НК в подострой стадии визуальные признаки отека были выражены умеренно. Прирост массы тела на 2-е сутки составлял  $8 \pm 2\%$ . Ретенция жидкости подтверждалась ее положительным балансом. Питьевая активность животных увеличивалась в среднем на 22 % (табл. 1). Отмечалась тенденция к снижению экскреции натрия и увеличению калийуреза, при этом натрий-калиевый коэффициент уменьшался почти вдвое, что указывает на усиление минералокортикоидного контроля электролитовывделительной функции почек. Некоторое увеличение экскреции креатинина не связано с увеличением скорости клубочковой фильтрации — очевидно, оно обусловлено гиперкреатининемией. Как показано нами ранее [6], у крыс в острой стадии поддиафрагмальной кавальной обструкции отмечается в среднем двукратный прирост концентрации

<sup>1</sup> Кафедра клинической фармакологии и фитотерапии (зав. — проф. С. Ю. Штрыголь) Национального фармацевтического университета, Украина, Харьков, 61002, ул. Пушкинская, 53.

Таблица 1. Контрольные показатели выделительной функции почек у интактных крыс и при экспериментальной недостаточности кровообращения ( $M \pm m$ )

Условия опыта		Диурез, мл/100 г за сутки	Потребление жидкости, мл/100 г за сутки	Относительный диурез, %	Экскреция, мкмоль/100 г за сутки		
Солевой режим, питьевая жидкость	Серия и количе- ство опытов				креатинина	натрия	калия
Стандартный, вода	Интактные, $n = 15$	$2,4 \pm 0,3$	$6,4 \pm 1,0$	$50 \pm 7$	$16 \pm 2,2$	$192 \pm 23$	$240 \pm 38$
	ПКС, $n = 7$	$3,2 \pm 0,7$	$7,8 \pm 1,5$	$42 \pm 8$	$23 \pm 4,6$	$154 \pm 33$	$326 \pm 92$
	ХКС, $n = 6$	$1,4 \pm 0,3$	$3,7 \pm 0,6$	$40 \pm 13$	$11 \pm 2,6$	$292 \pm 50$	$157 \pm 27$
1 % раствор NaCl	Интактные на 2 – 3 сутки, $n = 6$	$3,6 \pm 0,6$	$5,7 \pm 2,5$	$69 \pm 10$	$23 \pm 2,4$	$672 \pm 164$	$216 \pm 35$
	Интактные че- рез 1 мес, $n = 6$	$4,0 \pm 0,9$	$7,3 \pm 2,0$	$62 \pm 14$	$24 \pm 5,5$	$884 \pm 205$	$166 \pm 30$
	ПКС, $n = 7$	$4,6 \pm 1,3$	$12,2 \pm 0,4$	$41 \pm 8$	$18 \pm 4,1$	$704 \pm 240$	$168 \pm 45$
	ХКС, $n = 5$	$5,2 \pm 1,2$	$10,6 \pm 2,9$	$51 \pm 7$	$24 \pm 4,6$	$1496 \pm 397$	$150 \pm 33$

**Примечание.** Здесь и в табл. 2 ПКС — подострый кавальный стеноз (вторые – третьи сутки), ХКС — хронический кавальный стеноз (1 месяц).

креатинина в плазме крови, а скорость клубочковой фильтрации снижается на 40 % от уровня интактных животных. В хронической стадии экспериментальной патологии, несмотря на усиление натрийуреза, отмечалась олигурия ( $p < 0,05$ ) и сохранялся положительный баланс жидкости. Увеличение экскреции натрия при снижении калийуреза, по-видимому, обусловлено феноменом “ускользания” почек от натрийзадерживающего действия альдостерона, концентрация которого в крови возрастает в среднем вдвое [6].

В условиях гипернатриевого рациона у интактных крыс в течение месяца натрийурез и гидроурез поддерживались на высоком уровне, происходило увеличение соотношения экскреции натрия и калия в среднем с 3,1 до 5,3, что указывает на типичное для натриевой нагруз-

ки подавление минералокортикоидного контроля выделительной функции почек.

В подострой стадии экспериментальной НК отечный синдром был выражен наиболее значительно. Визуально определялась анасарка, в брюшной полости находилась асцитическая жидкость, прирост массы тела составлял в среднем  $29 \pm 4$  %. Потребление жидкости и натрия возрастало более чем вдвое, но диурез и натрийурез почти не изменялись (табл. 1). Интенсивность ренальной экскреции выпитой жидкости статистически значимо уменьшалась с  $69 \pm 10$  % до  $41 \pm 8$  % ( $p < 0,05$ ). Почечная экскреция креатинина несколько снижалась, что объясняется резким (в среднем четырехкратным) торможением клубочковой фильтрации [6]. Спустя 1 месяц кавальной обструкции (табл. 1) у крыс сохранялась повышенная пить-

Таблица 2. Ренальные эффекты эналаприлата и их модуляция солевым режимом у интактных крыс и при экспериментальной недостаточности кровообращения ( $M \pm m$ )

Условия опыта		Диурез, мл/100 г за сутки	Потребление жидко- сти, мл/100 г за сутки	Относительный диурез, %	Экскреция, мкмоль/100 г за сутки		
Солевой режим, питьевая жид- кость	Серия и количе- ство опытов				креатинина	натрия	калия
Стандартный, вода	Интактные, $n = 15$	$3,2 \pm 0,3^*$ (+ 33 %)	$7,3 \pm 1,2^*$ (+ 14 %)	$52 \pm 7^*$ (+ 2 %)	$22 \pm 1,7^*$ (+ 38 %)	$236 \pm 37^*$ (+ 23 %)	$339 \pm 44^*$ (+ 41 %)
	ПКС, $n = 7$	$3,7 \pm 0,9^*$ (+ 15 %)	$8,3 \pm 2,0$ (+ 6 %)	$69 \pm 18$ (+ 27 %)	$21 \pm 3,8$ (– 9 %)	$287 \pm 102^*$ (+ 86 %)	$258 \pm 73^*$ (– 21 %)
	ХКС, $n = 6$	$4,0 \pm 0,8^*$ (+ 186 %)	$7,8 \pm 1,3^*$ (+ 111 %)	$52 \pm 8^*$ (+ 12 %)	$22 \pm 2,9$ (+ 100 %)	$459 \pm 116^*$ (+ 57 %)	$221 \pm 75^*$ (+ 41 %)
1 % раствор NaCl	Интактные на 2 – 3 сутки, $n = 6$	$3,4 \pm 1,3$ (– 5 %)	$12,0 \pm 1,4^*$ (+ 110 %)	$33 \pm 11^*$ (– 36 %)	$15 \pm 4,3^*$ (– 35 %)	$771 \pm 152$ (+ 23 %)	$98 \pm 22^*$ (– 55 %)
	Интактные че- рез 1 мес, $n = 6$	$6,7 \pm 0,9^*$ (+ 68 %)	$8,7 \pm 0,7$ (+ 19 %)	$78 \pm 15$ (+ 16 %)	$21 \pm 1,6$ (– 12 %)	$1502 \pm 79^*$ (+ 70 %)	$182 \pm 18$ (+ 9 %)
	ПКС, $n = 7$	$8,9 \pm 1,2^*$ (+ 93 %)	$6,3 \pm 0,5^*$ (– 48 %)	$150 \pm 19^*$ (+ 109 %)	$24 \pm 1,9^*$ (+ 33 %)	$1552 \pm 250^*$ (+ 120 %)	$213 \pm 21$ (+ 27 %)
	ХКС, $n = 5$	$9,6 \pm 1,9^*$ (+ 85 %)	$4,4 \pm 1,4^*$ (– 58 %)	$210 \pm 8^*$ (+ 159 %)	$32 \pm 3,1^*$ (+ 33 %)	$1998 \pm 300^*$ (+ 34 %)	$172 \pm 28$ (+ 15 %)

**Примечание.** В скобках — изменения к контрольным показателям (табл. 1). Звездочка — статистически значимые различия с контролем по парному критерию Вилкоксона ( $p < 0,05$ ).

евая активность, относительный диурез оставался сниженным, восстанавливалась экскреция креатинина и электролитов.

*Модуляция эффектов эналаприлата.* У интактных крыс при стандартном рационе эналаприлат, как видно из табл. 2, вызывал значительный прирост диуреза (в среднем на 33 %) при умеренном увеличении потребления жидкости (14 %), повышал экскрецию креатинина (38 %), натрия (23 %) и калия (41 %). В подострой стадии отечного синдрома он умеренно повышал гидроурез, особенно отчетливо — натрийурез (на 86 %), но снижал экскрецию калия (на 21 %). Экскреция креатинина не изменялась, что указывает на канальцевую локализацию мочегонного действия. Особенно значительными были диуретический и салуретический эффекты эналаприлата, а также прирост питьевой активности в хронической стадии кавального стеноза, для которого характерны повышение активности ренина плазмы (АРП) и альдостеронизм [6]. При этом двукратно увеличивалась экскреция креатинина, что говорит о значительном повышении скорости клубочковой фильтрации, и достоверно возрастала экскреция электролитов.

При гипернатриевом рационе у интактных крыс эналаприлат проявлял диуретическое действие, обусловленное канальцевым механизмом, лишь в конце месяца, тогда как в первые дни гидро- и салуретический эффекты отсутствовали на фоне более чем двукратного повышения потребления жидкости, а экскреция калия снижалась на 55 %. В подострой и в хронической стадии НК эналаприлат резко (на 85 – 93 %) повышал диурез при полукратном уменьшении питьевой активности, на 33 % увеличивал экскрецию креатинина (маркер клубочкового компонента в механизме мочегонного действия). Значительно возрастал натрийурез, а экскреция калия увеличивалась в меньшей степени.

Таким образом, мочегонное действие эналаприлата, преодоление положительного баланса жидкости в различных стадиях экспериментальной НК с отечным синдромом наиболее выражены при повышенном потреблении NaCl. Особенностью влияния препарата на водно-солевой баланс в этих условиях является значительное снижение питьевой активности на фоне усиления выделительной функции почек. В механизме мочегонного действия эналаприлата при повышенном потреблении NaCl у животных с НК (но не у интактных крыс) участву-

ет усиление клубочковой фильтрации. Биохимические механизмы этих эффектов, прежде всего участие в них угнетения ангиотензинпревращающего фермента (АПФ), требуют выяснения. На фоне гипернатриевого рациона у крыс с НК снижается АРП [6], что ограничивает количество ангиотензина-I — субстрата АПФ. Известно, что алиментарная нагрузка NaCl сохраняет ингибирующее влияние каптоприла или рамиприлата на АПФ [8], но уменьшает длительность блокады АПФ каптоприлом и ослабляет его гипотензивное действие [4]. Поэтому нельзя исключить участие других механизмов в мочегонном действии ИАПФ при повышенном потреблении NaCl.

## ВЫВОДЫ

1. Эналаприлат (2,5 мг/кг) оказывает мочегонное действие у интактных крыс и на модели недостаточности кровообращения как при обычном, так и повышенном потреблении NaCl.

2. Диуретический эффект эналаприлата и формирование отрицательного баланса жидкости наиболее выражены в подострой и хронической стадиях экспериментальной недостаточности кровообращения в условиях гипернатриевого рациона, когда эналаприлат значительно снижает потребление жидкости и устойчиво повышает клубочковую фильтрацию.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Л. Л. Бранчевский, С. Ю. Штрыголь, *Экспер. и клин. фармакол.*, **62**(5), 54 – 58 (1999).
2. Г. А. Глезер, *Диуретики. Руководство для врачей*, Москва (1993).
3. Н. Н. Худабашан, К. Н. Адамян, *Кардиология*, № 5, 31 – 35 (2000).
4. С. Ю. Штрыголь, Фармація ХХІ століття. Тези доповідей Всеукраїнської науково-практичної конференції, Харків (2002), сс. 206 – 207.
5. С. Ю. Штрыголь, Т. Р. Гришина, *Способ моделирования недостаточности кровообращения*, А.с. № 1561081 СССР, *Открытия. Изобретения*, № 16, 203 (1990).
6. С. Ю. Штрыголь, *Фармакол. и токсикол.*, **54**(4), 65 – 67 (1990).
7. С. Ю. Штрыголь, *Автореф. дис. докт. мед. наук*, Москва (2000).
8. G. Richardt, E. Mayer, and A. Shomig, *Naunyn Schmiedeberg Arch. Pharmacol.*, **344**(3), 297 – 301 (1991).

Поступила 13.05.05

## INCREASED USE OF SODIUM CHLORIDE MODULATES THE DIURETIC EFFECT OF ENALAPRIL IN INTACT RATS AND IN RATS WITH MODEL EDEMA SYNDROME

S. Yu. Shtrygol' and V. A. Shumakova

National Pharmaceutical University, ul. Pushkina 53, 61002 Kharkov, Ukraine

Experiments on rats showed that the increased use of NaCl modulates the renal activity of enalapril. In animals with a model edema syndrome caused by subdiaphragm constriction of the inferior vena cava, a hyper-NaCl diet enhances the Na-diuretic action of enalapril in both subacute and chronic stage of circulation insufficiency. In addition, enalapril increases the creatinin secretion in rats with this model (but not in intact animals). The administration of enalapril in animals with caval obstruction receiving excess NaCl, in contrast to the case of standard diet, decreases the consumption of water, thus preventing the development of a positive balance of water.