

# ФАРМАКОЛОГИЯ ВЫДЕЛИТЕЛЬНОЙ СИСТЕМЫ

## ВЛИЯНИЕ НАТРИЕВОГО РАЦИОНА И КАПТОПРИЛА НА ФУНКЦИОНАЛЬНОЕ СОСТОЯНИЕ ПОЧЕК ПРИ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОМ ГИПЕРТИРЕОЗЕ

С. И. Долматов, А. И. Гоженко, И. М. Ларина, Л. Б. Буравкова, Е. А. Долматова<sup>1</sup>

Введение крысам тироксина (внутрибрюшинно в течение 7 суток по 10 мкг/100 г массы тела) приводит к увеличению почечной экскреции белка и нитратов. В условиях гипо- и нормонатриевой диеты тироксин вызывает снижение скорости клубочковой фильтрации. Гипернатриевая диета и каптоприл увеличивают скорость клубочковой фильтрации у гипертиреоидных крыс. Максимальные значения почечной экскреции белка и нитратов у гипертиреоидных крыс зарегистрированы и на фоне гипернатриевого рациона

**Ключевые слова:** тироксин, клубочковая фильтрация, экскреция белка, нитраты, каптоприл

### ВВЕДЕНИЕ

Изменения эндокринного статуса организма оказывают существенное влияние на параметры водно-солевого обмена и функции основного эфферентного звена его регуляции — почки [5]. Нарушения тиреоидного статуса организма (гипо- и гипертиреоидные состояния) сопровождаются закономерными сдвигами показателей деятельности почек, включая величины почечного кровотока и канальцевого транспорта, а также состояние внутривисцеральных механизмов гормональной ауторегуляции органа [9, 15]. Нарушения водно-солевого обмена и гемодинамики, вызванные гипертиреоидным состоянием организма, представляют угрозу для жизни пациента [14]. Согласно данным литературы, стимуляция секреции ангиотензина-II [7, 11] и окиси азота [6] при нарушенном тиреоидном статусе организма являются важными патогенетическими механизмами нарушений сердечно-сосудистой системы и функции почек, сопутствующих данной эндокринной патологии.

В тоже время патогенез тиреотоксической почки изучен не полностью, недостаточно внимания уделяется разработкам методов коррекции водно-солевого баланса при гипертиреоидном состоянии организма.

### МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Исследования проведены на беспородных крысах-самцах массой тела 95 – 120 г. Гипертиреоидное состояние моделировали внутрибрюшинным введением тироксина (Берлин Хеми, ФРГ) в количестве 10 мкг на 100 г массы тела на протяжении 7 сут. За 3 сут до назначения гормона, а затем на протяжении всего эксперимента животных содержали: 1-я группа — на гипонатриевой диете ( $n = 10$ ), 2-я группа — на нормонатриевой диете ( $n = 10$ ), 3-я группа — на гипернатриевой диете ( $n = 10$ ), 4-я группа — на пероральном поступлении каптоприла ( $n = 10$ )

за счет выпаивания, соответственно, водой, 0,3 и 0,8 % растворами хлорида натрия, а также водным раствором каптоприла в концентрации 10 мг на 1 л. В качестве контрольной группы (5-я группа) использовали эутиреоидных крыс, содержащихся на гипонатриевой диете. На следующий день, после прекращения введения гормона проводили исследования функционального состояния почек в условиях водной нагрузки в объеме 5 % от массы тела. Нагрузочную пробу вводили внутривисцерально металлическим зондом. Мочу собирали в течение 2 ч, из эксперимента животных выводили под легкой эфирной анестезией путем декапитации. Кровь стабилизировали гепарином, центрифугировали в течение 15 мин при 3000 об/мин. В полученных образцах мочи и плазмы определяли следующие показатели: осмоляльность — криоскопическим методом на осмометре 3D3 (США), нитраты и нитриты — фотометрически на спектрофотометре СФ-46 (Россия) в реакции с реактивом Грисса, согласно опубликованной методике [3], креатинин — фотометрически в реакции с пикриновой кислотой на спектрофотометре СФ-46. Белок мочи определяли фотометрически в реакции с сульфосалициловой кислотой на фотометре КФК-3 (Россия). Расчетные показатели функции почек определяли в соответствии с приведенными формулами [4]. Статистический анализ межгрупповых отличий проводили по общепринятым методикам с использованием критерия Стьюдента.

### РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Установлено, что достоверное снижение объема диуреза (табл. 1) имело место только в группах крыс, содержащихся на нормо- и гипернатриевом рационе. В то же время данный показатель в группах животных, находившихся на гипонатриевом рационе и на фоне приема каптоприла, достоверно не отличается от контрольных значений. При этом величины осмоляльности мочи и экскреции осмотически активных веществ во всех группах гипертиреоидных животных, за исключением крыс, получавших каптоприл, достоверно превышают контрольный уровень (табл. 2). Кроме того, введение тироксина приводит к заметному усилению почечной экскреции белка. Отметим, что назначение тироксина (за исключением группы животных, которым назначали каптоприл) вызывает увеличение экск-

<sup>1</sup> Одесский государственный медицинский университет, Одесса, 65026, Валиховский пер., 2. ГНЦ РФ Институт медико-биологических проблем РАН, Москва.

Таблица 1. Показатели функции гипертиреоидных животных в условиях 5 % водной нагрузки ( $n = 10$ ,  $M \pm m$ )

Показатель	Эутиреоидные животные	Гипертиреоидные животные			
		Гипонатриевый рацион	Нормонатриевый рацион	Гипернатриевый рацион	Гипонатриевый рацион + каптоприл
Диурез, мл/ч/100 г	2,2 ± 0,2	2,1 ± 0,2	1,6 ± 0,2 $p < 0,05$	1,7 ± 0,1 $p < 0,05$	2,1 ± 0,2
Экскреция креатинина, мкмоль/ч/100 г	2,4 ± 0,2	3,2 ± 0,4 $p < 0,01$	2,6 ± 0,3	2,7 ± 0,2	3,2 ± 0,3 $p < 0,01$
Клиренс креатинина, мкл/мин/100 г	524 ± 57	351 ± 39 $p < 0,01$	337 ± 34 $p < 0,01$	472 ± 49	947 ± 106 $p < 0,01$
Концентрационный индекс креатинина	15,1 ± 0,7	11,1 ± 0,5 $p < 0,01$	11,1 ± 0,5 $p < 0,01$	17,0 ± 0,9	32,2 ± 0,4 $p < 0,01$
Осмоляльность мочи, мосмоль/кг H <sub>2</sub> O	103 ± 13	177 ± 19 $p < 0,01$	201 ± 23 $p < 0,01$	202 ± 22 $p < 0,01$	151 ± 17
Экскреция осмотически активных веществ, мосмоль/ч/100 г	0,21 ± 0,03	0,35 ± 0,05 $p < 0,01$	0,34 ± 0,04 $p < 0,01$	0,33 ± 0,04 $p < 0,01$	0,30 ± 0,03
Экскреция белка, мг/ч/100 г	0,051 ± 0,006	0,099 ± 0,013 $p < 0,01$	0,077 ± 0,009 $p < 0,01$	0,099 ± 0,012 $p < 0,01$	0,086 ± 0,011 $p < 0,01$
Нитриты мочи, мкмоль/л	2,5 ± 0,2	4,3 ± 0,5 $p < 0,01$	5,6 ± 0,6 $p < 0,01$	4,1 ± 0,4 $p < 0,01$	2,9 ± 0,3
Нитраты мочи, мкмоль/л	9,6 ± 1,1	29,1 ± 3,2 $p < 0,01$	33,7 ± 3,8 $p < 0,01$	69,6 ± 7,9 $p < 0,01$	24,7 ± 2,9 $p < 0,01$
Экскреция нитритов, мкмоль/ч/100 г	0,003 ± 0,001	0,008 ± 0,002 $p < 0,01$	0,009 ± 0,002 $p < 0,01$	0,007 ± 0,002 $p < 0,01$	0,005 ± 0,001
Экскреция нитратов, мкмоль/ч/100 г	0,019 ± 0,003	0,057 ± 0,007 $p < 0,01$	0,056 ± 0,006 $p < 0,01$	0,113 ± 0,013 $p < 0,01$	0,049 ± 0,006 $p < 0,01$

**Примечания.** Здесь и в табл. 2;  $n$  — число наблюдений;  $p$  — отличия достоверны в сравнении с эутиреоидными животными.

реции нитритов, в то время как выделение почками нитратов превышает контрольные значения во всех группах гипертиреоидных животных. При этом содержание нитритов в плазме крови гипертиреоидных животных также достоверно превосходит контрольные уровни. Вместе с тем в условиях гипернатриевого рациона тироксин не приводит к снижению величины клиренса креатинина, а на фоне приема каптоприла клиренс креатинина почти в 2 раза выше, чем у контрольных животных.

Показатель скорости клубочковой фильтрации (СКФ) является одним из наиболее важных критериев оценки деятельности почек. Проведенные наблюдения показывают, что введение тироксина в условиях гипонатриевого рациона, а также при выпаивании животных 0,3 % раствором хлорида натрия, что соответствует нормонатриевой диете у крыс [12], сопровождается достоверным понижением клиренса креатинина. При этом данный показатель в группе крыс, получавших 0,8 % раствор хлорида натрия — гипернатриевый рацион [1], достоверно не отличался от контрольных значений. В тоже время назначение блокатора ангиотензин-конвертирующего фермента каптоприла на фоне введения тироксина приводило к значительному повышению клиренса креатинина в сравнении с интактными животными. Отметим также, что в сравнении с контрольными крысами во всех группах животных введение тироксина сопровождается существенным увеличением почечной экскреции нитратов и белка. Таким образом, гипернатриевая диета предотвра-

щает снижение СКФ, вызванное введением тироксина, что сочетается с более высокими показателями почечной экскреции нитратов. Такие результаты соответствуют данным литературы: положительный натриевый баланс способствует восстановлению СКФ при экспериментальной почечной недостаточности [1] и стимулирует почечную экскрецию эндогенных нитратов и нитритов в норме и при патологических процессах [2]. Установлено, что избыточное потребление натрия индуцирует у крыс прирост экспрессии нейрональной и эндотелиальной изоформ NO-синтаз в корковом веществе почек [10], почечную экскрецию метаболитов NO-нитратов/нитритов [2] и цГМФ [13]. Действительно, в группе крыс, находившихся на гипернатриевом рационе, отмечен наиболее высокий уровень экскреции нитратов и нитритов, который превышал аналогичный параметр в других группах гипертиреоидных крыс и контрольных животных в 2 и 5 раз, соответственно. В тоже время на фоне положительной динамики клиренса креатинина в данной группе животных выявлены наиболее высокие показатели экскреции белка и осмотически активных веществ, что, по нашему мнению, снижает эффективность такого способа коррекции функции почек при гипертиреоидном состоянии. Между тем величина клиренса креатинина при одновременном назначении каптоприла и тироксина существенно выше, чем в контрольной группе животных. Возможно, высокий уровень СКФ в данной группе крыс в значительной степени обусловлен снижением образования ангиотензина-II. В свою очередь,

Таблица 2. Показатели физико-химического состава плазмы крови гипертиреоидных животных в условиях 5 % водной нагрузки ( $n = 10, M \pm m$ )

Показатель	Эутиреоидные животные	Гипертиреоидные животные			
		Гипонатриевый рацион	Нормонатриевый рацион	Гипернатриевый рацион	Гипонатриевый рацион + каптоприл
Осмоляльность плазмы крови, мосмоль/кг H <sub>2</sub> O	297 ± 4	299 ± 4	298 ± 3	297 ± 4	283 ± 3 ( $p < 0,01$ )
Креатинин плазмы крови, мкмоль/л	69 ± 6	164 ± 10 ( $p < 0,01$ )	165 ± 11 ( $p < 0,01$ )	97 ± 7	52 ± 4
Нитриты плазмы крови, мкмоль/л	2,7 ± 0,4	4,9 ± 0,6 ( $p < 0,01$ )	6,4 ± 0,9 ( $p < 0,01$ )	5,8 ± 0,7 ( $p < 0,01$ )	6,8 ± 0,8 ( $p < 0,01$ )

разность значений СКФ у гипертиреоидных животных, получавших каптоприл, в сравнении с контролем, по нашему мнению, обусловлена активацией РАС у интактных крыс за счет поступления в организм значительного объема воды [5]. В таком случае мы можем сделать некоторые предположения. Во-первых, активация ренин-ангиотензиновой системы играет важную роль в снижении СКФ у животных, получавших тироксин. В литературе имеются единичные сообщения о целесообразности использования каптоприла и лозартана с целью коррекции функции почек и параметров гемодинамики при экспериментальном гипертиреозе [9]. Во-вторых, поскольку экскреция нитратов и нитритов у гипертиреоидных крыс, получавших каптоприл, в расчете на единицу объема клубочкового фильтрата существенно не отличается от контрольных величин, логично предположить, что более высокие величины почечного выделения нитратов и нитритов (основных метаболитов окиси азота) в данной группе животных скорее всего не связаны с усилением продукции NO. Возможно, усиление продукции окиси азота в условиях гипертиреоидного состояния осуществляется в ответ на активацию ренин-ангиотензиновой системы. Показано, что между уровнями активности NO-синтазы, ренина плазмы крови и состоянием калликреин-кининовой системы существует тесная функциональная взаимосвязь как в системном, так и в почечном кровотоке [8]. Вместе с тем полученные в ходе нашего исследования результаты не позволяют объяснить механизмы и патофизиологическое значение усиления продукции окиси азота при гипертиреоидном статусе организма.

## ВЫВОДЫ

1. Введение крысам тироксина сопровождается снижением скорости клубочковой фильтрации, повы-

шением протеинурии и экскреции эндогенных нитратов.

2. Гипернатриевая диета на фоне введения тироксина способствует нормализации скорости клубочковой фильтрации и усилению продукции окиси азота, однако, приводит к увеличению протеинурии.

3. Назначение гипертиреоидным крысам каптоприла повышает скорость клубочковой фильтрации и не сопровождается резким увеличением экскреции нитратов и белка.

## ЛИТЕРАТУРА

1. А. И. Гоженко, *Автореф. дис. д-ра мед. наук*, Киев (1987).
2. А. И. Гоженко, *Украинский биохимический журнал*, **74**(4а), 96 (2002).
3. Н. Л. Емченко, О. И. Цыганенко, Т. В. Ковалевская, *Клин. и лаб. диагностика*, № 6, 19 – 20 (1994).
4. Ю. В. Наточин, *Физиология почки. Формулы и расчеты*, Наука, Ленинград (1974).
5. *Почечная эндокринология*, М. Дж Данн (ред.), Москва (1987).
6. Н. Honda, Т. Iwata, Т. Mochizuki, and Н. Kogo, *Vascul Pharmacol.*, **40**(1), 1 – 6 (2003).
7. L. W. Hu, L. A. Benvenuti, E. A. Liberti, et al., *Am. J. Physiol. Regul. Integr. Comp. Physiol.*, **285**(6), 1473 – 1480 (2003).
8. T. Ishikawa, H. Nejishima, T. Imamura, and K. Nakayama, *Fundam. Clin. Pharmacol.*, **16**(1), 15 – 21 (2002).
9. J. Garcia-Estan, N. M. Atucha, T. Quesada, and F. Vargas, *Am-J-Physiol.*, **268**(5), 897 – 901 (1995).
10. D. L. Mattson and D. J. Higgins, *Hypertension*, **27**(3 Pt 2), 688 – 692 (1996).
11. I. Rodriguez-Gomez, J. Sainz, R. Wangenstein, et al., *Hypertension*, **42**(2), 220 – 225 (2003).
12. L. A. Sechi, C. A. Griffin, G. Giacchetti, et al., *Hypertension*, **28**(3), 403 – 408 (1996).
13. S. Simchon, W. Manger; G. Blumberg, et al., *Hypertension*, **27**(3), 653 – 657 (1996).
14. G. M. Van-Dam, Y. Reisman and K. Van-Wieringen, *Neth. J. Med.*, **49**(2), 90 – 97 (1996).
15. F. Vargas, A. Osuna and A. Fernandez-Rivas, *Experientia*, **52**(3), 225 – 229 (1996).

Поступила 21.06.04.

## EFFECT OF SODIUM-RICH DIET AND CAPTOPRIL ON THE FUNCTIONAL STATE OF KIDNEY IN RATS WITH EXPERIMENTAL HYPERTHYREOSIS

S. I. Dolmatov, A. I. Gozhenko, I. M. Larina, L. B. Buravkova, and E. A. Dolmatova

Odessa State Medical University, Valikhovskii per. 2, 65026 Odessa, Ukraine

The administration of thyroxin (10 µg/100 g body weight, 7 days) in rats leads to an increase in the renal excretion of proteins and nitrates. Under the conditions of hypo- and normosodium diet, thyroxin decreased the rate of glomerular filtration. Hypersodium diet and captopril increased the rate of glomerular filtration in rats with experimental hyperthyreosis. The maximum level of renal excretion in hyperthyreoidal rats was observed on the background of sodium-rich diet.