

РАЗНЫЕ АСПЕКТЫ

ВЛИЯНИЕ ЛОЗАРТАНА НА ФУНКЦИОНАЛЬНОЕ СОСТОЯНИЕ ПОЧЕК В УСЛОВИЯХ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОГО ГИПЕРТИРЕОЗА

В. Н. Запорожан¹, С. И. Долوماتов²

Цель работы — изучение влияния лозартана на функциональное состояние почек белых крыс с экспериментальным гипертиреозом через 5 сут после введения экзогенного тироксина (Т4). Т4 вводили в желудок по 50 мкг/100 г в течение 5 дней. После завершения введения Т4 животных разделяли на 2 подгруппы. Животных одной из подгрупп выпаивали водой, второй — раствором лозартана (10 мг/л) в течение 24 ч. Функцию почек изучали в условиях 5 % водной нагрузки. Установлено, что введение Т4 приводит к снижению клиренса креатинина, усилению выделения почками белка и осмотически активных веществ. Назначение лозартана повышало величину клиренса креатинина, снижало выделение почками белка. Ренальный эффект лозартана указывает на обратимый характер изменений функционального состояния почек на данном этапе течения экспериментальной патологии.

Ключевые слова: экспериментальный гипертиреоз, крысы, лозартан

ВВЕДЕНИЕ

Повышение уровня тиреоидных гормонов (ТГ) в плазме крови сопровождается усилением активности ренина плазмы крови, синтеза и секреции ангиотензиногена, приростом экспрессии рецепторов к ангиотензину-II в почках и сердце [8]. Это вызывает обусловленную ангиотензином-II перестройку деятельности почек в условиях гипертиреоидного статуса организма [5, 6]. Установлено, что ТГ оказывают прямое стимулирующее влияние на активность внутрипочечной ренин-ангиотензиновой системы, что в условиях длительного введения ТГ крысам приводит к нарушению почечного транспорта осмотически активных веществ [4], уменьшению эффективности работы противоточно-множительной системы [6], снижению клиренса креатинина [5], гипертрофии почки [7] и усилению протеинурии [9]. Таким образом, активация ренин-ангиотензиновой системы является одним из основных звеньев в патогенезе ренальных дисфункций при экспериментальном гипертиреозе. Вместе с тем ее роль в адаптации почек к гипертиреоидному статусу организма на ранних сроках введения экзогенного Т4 требует более глубокого изучения.

МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Исследования выполнены на беспородных белых крысах-самцах с массой тела 100 – 125 г. Гипертиреоидное состояние моделировали внутрижелудочным введением тироксина (Т4) (Берлин Хеми, Германия) в

количестве 50 мкг на 100 г массы тела на протяжении 5 суток. После заключительного введения Т4 и за 24 ч до водной нагрузки крыс гипертиреоидной группы случайным образом разделяли на две группы (по 15 крыс в каждой) и одну из них выпаивали водой, а вторую — раствором лозартана (10 мг/л). Деятельность почек исследовали в условиях 5 % водной нагрузки [1]. Выведение животных из эксперимента путем декапитации осуществляли под легкой эфирной анестезией. Кровь стабилизировали гепарином и центрифугировали в течение 15 мин при 3000 об/мин. В моче и плазме определяли величину осмоляльности криоскопическим методом на осмометре 3D3 (США). Концентрацию креатинина определяли фотометрическим методом в реакции с пикриновой кислотой на спектрофотометре СФ-46 (Россия). Концентрацию белка мочи регистрировали фотометрическим методом в реакции с сульфосалициловой кислотой на СФ-46. Показатели деятельности почек животных вычисляли в расчете на 100 г массы тела. Выделение почками исследуемых веществ стандартизировали на 1 мл фильтрата [1, 2]. Статистический анализ полученных данных проводили с использованием критерия Стьюдента в соответствии с общепринятой методикой.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Назначение крысам только Т4 или Т4 + лозартан (таблица) не приводит к значимым изменениям диуреза, однако у гипертиреоидных животных концентрация белка в моче достоверно превышает аналогичный показатель контрольной группы крыс. Величина осмоляльности мочи при сочетанном поступлении в организм Т4 и лозартана выше, чем в двух других группах. У крыс, получавших только Т4, регистрируется умень-

¹ Одесский государственный медицинский университет, Одесса, 65082, Валиховский пер., 2.

² Научно-исследовательский институт новых медицинских технологий и проблемных заболеваний, Одесса

Влияние лозартана на функциональное состояние почек при экспериментальном гипертиреозе, $M \pm m$

Показатель	Контроль (12)	Гипертиреоз (15)	Гипертиреоз+лозартан (15)
Диурез, мл/ч/100 г	1,8 ± 0,2	2,0 ± 0,1	1,7 ± 0,2
Клиренс креатинина, мкл/мин	568 ± 39	342 ± 36	897 ± 51 $p_1 < 0,01$ $p_2 < 0,01$
Белок мочи, мг/л	22 ± 2	85 ± 8	67 ± 6 $p_1 < 0,01$ $p_2 < 0,05$
Осмоляльность мочи, мосмоль/кг H ₂ O	92 ± 9	98 ± 8	158 ± 19 $p_1 < 0,01$ $p_2 < 0,01$
Экскреция белка, мг/мл фильтрата	1,7±0,2 · 10 ⁻³	5,8±0,63 · 10 ⁻³	2,6±0,4 · 10 ⁻³ $p_2 < 0,01$
Экскреция OAB, мосмоль/мл фильтрата	5,1±0,4 · 10 ⁻³	6,7±0,4 · 10 ⁻³	4,8±0,7 · 10 ⁻³ $p_2 < 0,05$
Осмоляльность плазмы крови, мосмоль/кг H ₂ O	302 ± 2	303 ± 2	299 ± 2
Креатинин плазмы крови, мкмоль/л	72 ± 4	85 ± 7	58 ± 5 $p_1 < 0,05$ $p_2 < 0,01$

Примечание. p_1 — достоверность отличий в сравнении с интактными животными; p_2 — с гипертиреозными животными; OAB — осмотически активные вещества. В скобках — число наблюдений.

шение значений клиренса креатинина, а наиболее высокий уровень данного параметра выявлен в группе крыс, получавших T4 + лозартан. Значения стандартизированной экскреции белка и осмотически активных веществ (OAB) у крыс, получавших только T4, выше, чем в других группах. Анализ плазмы крови показал, что назначение T4 сопровождается повышением концентрации креатинина, а назначение T4 + лозартан снижает содержание креатинина в плазме крови.

Динамика показателей клиренса креатинина, а также стандартизированной экскреции белка и OAB в группах животных, получавших только T4 или

T4 + лозартан, подтверждает важную роль PAC в перестройке ренальных функций в условиях гипертиреозного статуса организма. По данным литературы, прирост почечных потерь сывороточных белков у пациентов с гипертиреозом следует рассматривать как признаки патологических изменений нефрона на уровне клубочка и канальцевого отдела [3]. Результаты собственных исследований позволяют утверждать, что назначение блокатора АТ1 рецепторов ангиотензина-II гипертиреозным животным обуславливает повышение скорости клубочковой фильтрации, снижение протеинурии и оказывает положительное влияние на канальцевый транспорт OAB на данном этапе течения экспериментальной патологии.

ВЫВОДЫ

1. Ренин-ангиотензиновая система играет важную роль в изменениях канальцевого транспорта веществ и процессов фильтрации на ранних этапах течения экспериментального гипертиреоза.

2. Лозартан снижает почечные потери белка и осмотически активных веществ, повышает величину клиренса креатинина в группе гипертиреозных крыс.

ЛИТЕРАТУРА

1. Е. Б. Берхин, Ю. И. Иванов, *Методы экспериментального исследования почек и водно-солевого обмена*, Алтайское кн. изд., Барнаул (1972).
2. Б. А. Пахмурный, *Автореф. дис. д-ра мед. наук*, Новосибирск (1969).
3. Н. С. Ford, W. C. Lim, W. N. Chisnall, and J. M. Pearce, *Clin. Endocrinol. Oxf.*, **30**(3), 293 – 301 (1989).
4. A. Ichihara, H. Kobori, Y. Miyashita, et al., *Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab.*, **274**(2), E224 – E231 (1998).
5. C. Garcia del Rio, M. R. Moreno, A. Osuna, et al., *Eur. J. Endocrinol.*, **136**(6), 656 – 660 (1997).
6. J. Garcia-Estan, N. M. Atucha, T. Quesada, and F. Vargas, *Am. J. Physiol.*, **268**(5), 897 – 901 (1995).
7. H. Kobori, A. Ichihara, Y. Miyashita, et al., *J. Endocrinol.*, **159**(1), 9 – 14 (1998).
8. C. Marchant, L. Brown, and C. Sernia, *J. Cardiovasc. Pharmacol.*, **22**(3), 449 – 455 (1993).
9. I. Rodriguez-Gomez, J. Sainz, R. Wangenstein, et al., *Hypertension.*, **42**, 220 – 225 (2003).

Поступила 11.09.06

EFFECT OF LOSARTAN ON THE STATE OF LIVER FUNCTION IN RATS WITH EXPERIMENTAL HYPERTHYROIDISM

V. N. Zaporozhan¹ and S. I. Dolmatov²

¹ Odessa State Medical University, Valikhovskii per. 2, Odessa, 65082, Ukraine

² Institute for Novel Medical Technologies and Problematic Diseases, Odessa, 65082, Ukraine

The effect of losartan on the functional state of kidneys was studied in white rats with the experimental hyperthyroidism caused by a 5-day oral administration exogenous T4 thyroxine in a dose of 50 µg/(100 g body weight). Then, the test rats were divided into two groups and animals in the first group received water, while animals in the second group were treated with a losartan solution (10 mg/l) during 24 hours. Then, the function of kidneys was studied under the condition of 5% water loading. It was established, that T4 injections resulted in a decrease of the clearance of creatinine and an increase in the renal excretion of albumin and osmotically active substances. The administration of losartan increased the clearance of creatinine and reduced the excretion of albumin via the kidneys. The renal effect of losartan is indicative of a reversible character of changes in the functional state of kidneys in this stage of experimental pathology.