

© В.Н.Запорожан, С.И.Доломатов, 2007
УДК 616.61-009.12-092]:612.018+612.461.2

В.Н. Запорожан, С.И. Доломатов

РОЛЬ РЕНИН-АНГИОТЕНЗИНОВОЙ СИСТЕМЫ И ЦИКЛА ОКСИДА АЗОТА В ПАТОГЕНЕЗЕ ГИПЕРТИРЕОИДНОЙ ПОЧКИ

V.N. Zaporozhan, S.I. Dolomatov

ROLE OF THE RENIN-ANGIOTENSIN SYSTEM AND NITROGEN OXIDE CYCLE IN PATHOGENESIS OF HYPERTHYROID KIDNEY

Кафедра общей и клинической патофизиологии Одесского государственного медицинского университета, Украина

РЕФЕРАТ

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ. Изучение роли ренин-ангиотензиновой системы и цикла оксида азота в патогенезе гипертиреоидной почки на раннем временном отрезке моделирования экспериментального гипертиреоза у белых крыс, вызванного введением тироксина. **МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ.** Тироксин (Т4) по 50 мкг/100 г м.т. вводили внутривентрикулярно на 1% крахмальном геле однократно или на протяжении 5 и 7 сут. Кроме того, на фоне однократного введения Т4 вводили раствор аскорбиновой кислоты (0,2 мг/100 г м.т.) за 30 мин до водной нагрузки или в течение 24 ч с момента введения Т4 выпаивали раствором каптоприла (50 мг/л). После 5-сут. введения Т4 крыс также выпаивали раствором лозартана (10 мг/л) в течение 24 ч с момента последнего введения Т4. Крысам, получавшим Т4 в течение 7 сут., назначали L-аргинин по 2 мг/100 г м.т. в сут., или выпаивали раствором (20 мг/л) нитрита натрия. Крысам контрольной группы животных в течение 7 сут. внутривентрикулярно вводили гель, не содержащий Т4. Деятельность почек изучали через 24 ч после завершения введения Т4 в условиях 5% водной нагрузки. **РЕЗУЛЬТАТЫ.** Установлено, что блокаторы РАС повышают величину клиренса креатинина после однократного и продолжительного введения крысам Т4, однако снижение выделения почками крыс эндогенных нитратов и белка, а также предотвращение ретенции эндогенных нитритов регистрируется только при назначении животным лозартана через 5 сут. после введения Т4. Продолжительное введение крысам Т4 сопровождается ослаблением ренальных эффектов NO и переключением аргинин-зависимого пути синтеза NO на нитрит-редуктазный, о чем свидетельствует повышение уровня эндогенных нитритов в плазме крови крыс, продолжительно получавших Т4, отсутствие выраженного корригирующего нефротропного эффекта экзогенного аргинина у гипертиреоидных животных и нарастание клиренса креатинина под влиянием экзогенного нитрита натрия в группе гипертиреоидных животных. **ЗАКЛЮЧЕНИЕ.** Полученные результаты свидетельствуют о существенной роли ренин-ангиотензиновой системы и цикла оксида азота в патогенезе развития «гипертиреоидной почки».

Ключевые слова: ренин-ангиотензиновая система, оксид азота, тироксин, почки.

ABSTRACT

THE AIM of the investigation was to study the role of renin-angiotensin system (RAS) and nitrogen oxide cycle in pathogenesis of hyperthyroid kidney at an early time period of modeling experimental hyperthyroidism in albino rats caused by administration of thyroxin. **MATERIAL AND METHODS.** Thyroxin (T4) in dose 50 mkg/100 g of body mass was administered into the stomach in 1% starch gel once or during 5 and 7 days. In addition, against the background of a single administration of T4 a solution of ascorbic acid (0.2 mg/100 g b.m.) was given 30 min before water load, or during 24 h from the moment of administration of T4 the rats were given to drink a solution of Captopril (50 mg/l). After 5 days of administration of T4 the rats were also given to drink a solution of Losartan (10 mg/l) during 24 h from the moment of the last administration of T4. The rats given T4 during 7 days were given L-arginine in dose 2 mg/100 g b.m. a day, or given to drink a solution of sodium nitrite (20 mg/l). The control group rats were given gel not containing T4 administered into the stomach during 7 days. The functioning of the kidneys was studied within 24 h after discontinuation of giving T4 under conditions of 5% water load. **RESULTS.** It was established that RAS blockers increased the value of creatinin clearance after a single and continuous administration of T4 to rats, but decreased excretion by the rats' kidneys of endogenous nitrates and protein as well as prevention of endogenous nitrites retention was registered only when the animals were given Losartan in 5 days after administration of T4. Continuous administration of T4 to rats was followed by weaker effects of NO and redirection of the arginine-dependent way of NO synthesis to the nitrite-reductase one, which is shown by increased level of endogenous nitrites in blood plasma of the rats continuously given T4, the absence of a pronounced correcting nephrotropic effect of exogenous arginin in hyperthyroid animals and growth of creatinin clearance under the influence of exogenous sodium nitrite in the group of hyperthyroid animals. **CONCLUSION.** The results obtained show a substantial role of RAS and nitrogen oxide cycle in pathogenesis of the development of "hyperthyroid kidney".

Key words: renin-angiotensin system, nitrogen oxide, thyroxin, kidneys.

ВВЕДЕНИЕ

Известно, что длительное введение крысам тироксина вызывает закономерные структурные изменения почечной паренхимы [1], сопровожда-

ющиеся нарушениями параметров внутривентрикулярной гемодинамики, осморегулирующей функции почек [2], отчетливыми признаками протеинурии и снижением клиренса креатинина [3]. Возможно, уси-

ление активности внутриорганной ренин-ангиотензиновой системы почки играет важную роль в патогенезе ренальных дисфункций при экспериментальном гипертиреозе [2]. Вместе с тем, в опубликованные в литературе результаты экспериментальных исследований динамики секреции основного антагониста ренальных и сосудистых эффектов ангиотензина-II – молекулы оксида азота [4] в условиях гипертиреоидного статуса организма носят достаточно противоречивый характер [5, 6]. Целью данной работы было изучение роли ренин-ангиотензиновой системы и цикла оксида азота в патогенезе гипертиреоидной почки на раннем временном отрезке моделирования экспериментального гипертиреоза у белых крыс, вызванного введением тироксина.

чек изучали через 24 ч после завершения введения Т4 в условиях 5% водной нагрузки [7, 8]. Мочу собирали в течение 2 часов. 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 полученных образцах мочи и плазмы 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 нитритов и нитратов измеряли фотометрическим методом с использованием реактива Грисса на СФ-46 в соответствии с ранее описанной методикой [9] в нашей модификации. Кон-

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Для проведения исследований отбирали беспородных белых крыс-самцов с массой тела 140-180 г. Натриевую соль тироксина (Т4), производства фирмы «Берлин Хеми» (Германия) из расчета 50 мкг на 100 г м.т. вводили внутривенно на 1% крахмальном геле однократно (n=10) или на протяжении 5 (n=15) и 7 (n=10) суток. Кроме того, группа животных, получивших однократную дозу Т4 внутривенно, вводили водный раствор аскорбиновой кислоты (0,2 мг/100 г м.т.) за 30 мин до водной нагрузки (n=10) или в течение 24 ч с момента введения гормона выпаивали водным раствором каптоприла (50 мг/л) (n=10), а также группу крыс, получавших Т4 в течение 5 суток, выпаивали водным раствором лозартана (10 мг/л) в течение 24 ч с момента последнего введения гормона (n=10). Кроме того, крысам одной из групп, получавших Т4 в течение 7 суток, так же ежедневно внутривенно вводили водный раствор L-аргинина гидрохлорида (n=10) производства Луганского ХФЗ (Украина) из расчета 2 мг/100 г м.т., или выпаивали водным раствором (20 мг/л) нитрита натрия (n=15) производства фирмы Acros organics (США). Крысам контрольной группы животных (n=30) в течение 7 суток внутривенно вводили гель, не содержащий Т4. Деятельность по-

Таблица 1
Реакция почек белых крыс на однократное и продолжительное внутривенное введение тироксина ($\bar{X} \pm m$)

Показатели	Контроль n=30	24 ч после введения Т4 n=10	Введение Т4 в течение 7 суток, n=15
Диурез, мл/ч/100 г м.т.	2,1±0,1	1,8±0,2	1,7±0,1 p1<0,05
Клиренс креатинина, мкл/мин	561±7	449±17	390±17 p1<0,01 p2<0,05
Нитриты мочи, мкмоль/л	1,4±0,1	1,8±0,1	1,9±0,2 p1<0,01
Нитраты мочи, мкмоль/л	14,5±0,2	23,9±1,9	41,2±2,5 p1<0,01 p2<0,01
Белок мочи, мг/л	16±1	62±3	93±11 p1<0,01 p2<0,01
Осмоляльность мочи, мосмоль/кг H ₂ O	107±1	144±9	121±5 p1<0,05 p2<0,05
Экскреция нитритов, мкмоль/ч/100 г	0,0032±0,0001	0,0038±0,0003	0,0037±0,0002
Экскреция нитратов, мкмоль/ч/100 г	0,027±0,001	0,041±0,010	0,079±0,006 p1<0,01 p2<0,01
Экскреция белка, мг/ч/100 г	0,036±0,001	0,097±0,008	0,149±0,018 p1<0,01 p2<0,01
Экскреция ОАВ, мосмоль/ч/100 г	0,221±0,001	0,259±0,007	0,214±0,005 p2<0,01
Осмоляльность плазмы крови, мосмоль/кг H ₂ O	301±1	295±2	299±2
Креатинин плазмы крови, мкмоль/л	67±1	91±2	98±7 p1<0,01
Нитриты плазмы крови, мкмоль/л	4,9±0,1	4,2±0,2	9,5±0,9 p1<0,01 p2<0,01
Нитраты плазмы крови, мкмоль/л	7,2±0,1	8,9±0,3	7,8±0,8
Концентрационный индекс креатинина	17,9±0,1	14,7±0,2	12,3±0,4 p1<0,01 p2<0,01

n-число наблюдений; p1– показатель достоверности отличий в сравнении с интактными животными; p2 – показатель достоверности отличий в сравнении с однократным введением тироксина;

центрацию белка мочи регистрировали фотометрическим методом в реакции с сульфосалициловой кислотой на СФ-46. Показатели функционального состояния почек животных вычисляли в соответствии с ранее опубликованными методами [7, 8]. Статистический анализ полученных данных проводили с использованием критерия Стьюдента в соответствии с общепринятой методикой.

РЕЗУЛЬТАТЫ

В табл. 1 представлены показатели функционального состояния почек крыс, получавших только Т4 однократно и в течение 7 суток. Установлено, что назначение гормона сопровождается умеренным снижением величины диуреза, клиренса креатинина и концентрационного индекса креати-

нина. Также показано, что вызванное Т4 усиление выделения почками нитратов и белка достигает максимальных величин к 7-м суткам эксперимента. Подчеркнем, что в группе крыс, получавших Т4 в течение 7 суток, найдено достоверное повышение концентрации нитритов в плазме крови на фоне незначительных изменений темпов выведения нитритов почками. При этом выпаивание водным раствором каптоприла крыс, получивших однократно Т4 в дозе 50 мкг/100 г м.т. (табл. 2), предотвращает снижение клиренса креатинина, повышает концентрационный индекс креатинина и снижает содержание нитратов в плазме крови на фоне прироста выделения почками нитратов. Вместе с тем, комбинированное назначение Т4 и каптоприла вызывает дальнейшее увеличение почеч-

Особенности реакции почек белых крыс на однократное введение тироксина в условиях блокады АПФ каптоприлом ($\bar{X} \pm m$)

Показатели	Контроль n=30	Введение только Т4 n=10	Введение Т4 и каптоприла n=10
Диурез, мл/ч/100 г м.т. Клиренс креатинина, мкл/мин	2,1±0,1 561±7	1,8±0,2 449±17	2,2±0,1 790±39 p1<0,01 p2<0,01
Нитриты мочи, мкмоль/л	1,4±0,1	1,8±0,1	2,1±0,4 p1<0,01
Нитраты мочи, мкмоль/л	14,5±0,2	23,9±1,9	29,8±2,6 p1<0,01 p2<0,05
Белок мочи, мг/л	16±1	62±3	50±3 p1<0,01 p2<0,05
Осмоляльность мочи, мосмоль/кг H ₂ O	107±1	144±9	149±11 p1<0,01
Экскреция нитритов, мкмоль/ч/100 г	0,0032±0,0001	0,0038±0,0003	0,0043±0,0002 p1<0,01 p2<0,01
Экскреция нитратов, мкмоль/ч/100 г	0,027±0,001	0,041±0,010	0,068±0,006 p1<0,01 p2<0,01
Экскреция белка, мг/ч/100 г	0,036±0,001	0,097±0,008	0,127±0,009 p1<0,01 p2<0,01
Экскреция ОАВ, мосмоль/ч/100 г	0,221±0,001	0,259±0,007	0,298±0,005 p1<0,01 p2<0,01
Осмоляльность плазмы крови, мосмоль/кг H ₂ O	301±1	295±2	306±2 p2<0,01
Креатинин плазмы крови, мкмоль/л	67±1	91±2	65±3 p2<0,01
Нитриты плазмы крови, мкмоль/л	4,9±0,1	4,2±0,2	4,0±0,3
Нитраты плазмы крови, мкмоль/л	7,2±0,1	8,9±0,3	3,0±0,4 p1<0,01 p2<0,01
Концентрационный индекс креатинина	17,9±0,1	14,7±0,2	20,1±0,4 p1<0,01 p2<0,01

n – число наблюдений; p1 – показатель достоверности отличий в сравнении с интактными животными; p2 – показатель достоверности отличий в сравнении с животными, получавшими тироксин.

Таблица 2

тивных веществ (ОАВ). В свою очередь, потребление водного раствора блокатора АТ1 рецепторов ангиотензина-II – лозартана в группе крыс, получавших в течение 5 суток Т4 (табл. 3), способствует увеличению клиренса креатинина, ослаблению протеинурии, увеличению почечного клиренса нитритов и понижению уровня нитрит анионов в плазме крови в сравнении с крысами, получавшими только Т4. Однако применение лозартана в группе крыс, получавших Т4, сопровождается ростом экскреции почками ОАВ в сравнении с крысами, получавшими только Т4. В то же время, в данной группе животных показатели экскреции почками нитратов существенно ниже, чем у крыс, получавших только Т4. В ходе изучения влияния экзогенного нитрита натрия на функцию почек крыс с экспериментальным гипертиреозом (табл. 4) показано отчетливое повышение объема диуреза, в сравнении как с гипертиреоидными крысами, так и с эутиреоидными животными, получавшими нитрит натрия. Подчеркнем, что на фоне комбинированного введения Т4 и нитрита натрия выявлено повышение клиренса креатинина, более низкие уровни нитритов в плазме крови и снижение концентрации белка в моче в сравнении с группой животных, получавших только Т4. Наряду с этим, сочетанное поступление Т4 и нитрит-анионов усиливает почечные потери белка, ОАВ и нитритов, а также снижает значения концентрационного индекса креатинина. В ходе анализа влияния аскорбиновой кислоты на деятельность почек

Влияние лозартана на почечный транспорт веществ у белых крыс, получавших Т4 в течение 5 суток ($\bar{X} \pm m$)

Показатели	Контроль n=30	Гипертиреоз n=15	Гипертиреоз +лозартан n=10
Диурез, мл/ч/100 г м.т.	2,1±0,1	1,8±0,1	1,6±0,2 p1<0,05
Клиренс креатинина, мкл/мин	561±7	365±15	904±37 p1<0,01
Нитриты мочи, мкмоль/л	1,4±0,1	1,5±0,3	p2<0,01 3,9±0,4 p1<0,01
Нитраты мочи, мкмоль/л	14,5±0,2	39,7±0,7	p2<0,01 19,2±3,9 p1<0,01
Белок мочи, мг/л	16±1	101±4	p2<0,01 61±7 p1<0,01
Осмоляльность мочи, мосмоль/кг H ₂ O	107±1	119±7	p2<0,05 149±11 p1<0,01
Экскреция нитритов, мкмоль/ч/100 г м.т.	0,0032±0,0001	0,0035±0,0002	p2<0,01 0,0063±0,0005
Экскреция нитратов, мкмоль/ч/100 г м.т.	0,027±0,001	0,074±0,002	0,032±0,004
Экскреция белка, мг/ч/100 г м.т.	0,036±0,001	0,154±0,010	0,097±0,008
Экскреция ОАВ, мосмоль/ч/100 г м.т.	0,221±0,001	0,217±0,006	0,238±0,007
Осмоляльность плазмы крови, мосмоль/кг H ₂ O	301±1	298±1	300±2
Креатинин плазмы крови, мкмоль/л	67±1	101±6	53±3 p1<0,05
Нитриты плазмы крови, мкмоль/л	4,9±0,1	8,9±0,7	p2<0,01 3,3±0,2 p1<0,01
Нитраты плазмы крови, мкмоль/л	7,2±0,1	7,1±0,6	p2<0,01 8,9±0,9

n – число наблюдений; p1 – показатель достоверности отличий в сравнении с интактными животными; p2 – показатель достоверности отличий в сравнении с гипертиреозидными животными; Примечание: ОАВ – осмотически активные вещества.

Таблица 3 крыс, получавших однократную дозу Т4 (табл. 5), в сравнении с животными, получавшими только Т4, зарегистрировано понижение диуреза и концентрации нитритов в моче, а также их выделение почками, а концентрация нитратов в моче и величина их экскреции резко усиливаются на фоне прироста содержания нитратов в плазме крови. Наряду с этим найдено незначительное уменьшение клиренса креатинина, а концентрация белка в моче и выделение почками протеинов и ОАВ ниже у крыс, получавших Т4 и аскорбиновую кислоту. В табл. 6 систематизированы параметры деятельности почек животных, получавших в течение 7 суток только Т4 и Т4 в сочетании с аргинином. Установлено, что комбинированное поступление в организм животных Т4 и аргинина не оказывает существенного влияния на величину диуреза и клиренс креатинина, в сравнении с крысами, получавшими только тироксин. Между тем, сочетанное введение аргинина и Т4 повышает темпы почечной экскреции нитритов, нитратов и ОАВ, несколько снижая величину ренальных потерь протеинов. Дополним, что назначение аргинина гипертиреозидным крысам предотвращает ретенцию нитритов в плазме крови, однако сопровождается заметным накоплением нитратов во внеклеточной жидкости организма.

ОБСУЖДЕНИЕ

Полученные результаты позволяют констатировать, что общими признаками

Особенности функционального состояния почек белых крыс при сочетанном введении тироксина и нитрита натрия ($\bar{X} \pm m$)

Таблица 4

Показатели	Гипертиреоз n=15	Гипертиреоз + раствор нитрита натрия, n=15	Эутиреоз + раствор нитрита натрия, n=15
Диурез, мл/ч/100 г м.т.	1,7±0,2	4,9±0,6; p1<0,01; p2<0,01	1,9±0,2
Клиренс креатинина, мкл/мин	390±17	597±29; p1<0,01; p2<0,01	747±33
Нитриты мочи, мкмоль/л	1,9±0,2	1,6±0,2; p2<0,01	3,5±0,3
Нитраты мочи, мкмоль/л	41,2±2,5	22,7±1,3; p1<0,01; p2<0,01	65,3±4,2
Белок мочи, мг/л	93±11	41±6; p1<0,01; p2<0,01	121±13
Осмоляльность мочи, мосмоль/кг H ₂ O	121±5	142±12; p1<0,01; p2<0,01	110±7
Экскреция нитритов, мкмоль/ч/100 г м.т.	0,0037±0,0002	0,0078±0,0009	0,0065±0,0007
Экскреция нитратов, мкмоль/ч/100 г м.т.	0,079±0,006	0,119±0,008; p1<0,01	0,124±0,010
Экскреция белка, мг/ч/100 г м.т.	0,149±0,018	0,207±0,019; p1<0,01	0,229±0,011
Экскреция ОАВ, мосмоль/ч/100 г м.т.	0,214±0,005	0,610±0,017; p1<0,01; p2<0,01	0,208±0,011
Осмоляльность плазмы крови, мосмоль/кг H ₂ O	299±2	297±1	298±1
Креатинин плазмы крови, мкмоль/л	98±7	74±3; p1<0,01; p2<0,01	59±3
Нитриты плазмы крови, мкмоль/л	9,5±0,9	5,9±0,5; p1<0,01; p2<0,01	3,7±0,3
Нитраты плазмы крови, мкмоль/л	7,8±0,6	6,8±0,6; p2<0,01	15,5±1,3
Концентрационный индекс креатинина	12,3±0,4	7,8±0,2; p1<0,01; p2<0,01	23,6±0,9

n – число наблюдений; p1 – показатель достоверности отличий в сравнении с гипертиреозидными крысами; p2 – показатель достоверности отличий в сравнении с эутиреозидными крысами, получавшими нитрит натрия.

Таблица 5

Особенности реакции почек белых крыс на однократное введение только тироксина и тироксина+аскорбиновой кислоты ($\bar{X} \pm m$)

Показатели	Контроль n=30	введение только Т4 n=10	введение Т4 и аскорбиновой к-ты n=10
Диурез, мл/ч/100 г м.т.	2,1±0,1	1,8±0,2	1,29±0,1; p1<0,01; p2<0,01
Клиренс креатинина, мкл/мин	561±7	449±17	344±15; p1<0,01; p2<0,01
Нитриты мочи, мкмоль/л	1,4±0,1	1,8±0,1	1,0±0,1; p2<0,01
Нитраты мочи, мкмоль/л	14,5±0,2	23,9±1,9	124,1±6,2; p1<0,01; p2<0,01
Белок мочи, мг/л	16±1	62±3	52±7; p1<0,01
Осмоляльность мочи, мосмоль/кг H ₂ O	107±1	144±9	118±7; p2<0,05
Экскреция нитритов, мкмоль/ч/100 г	0,0032±0,0001	0,0038±0,0003	0,0015±0,0002; p1<0,01; p2<0,01
Экскреция нитратов, мкмоль/ч/100 г	0,027±0,001	0,041±0,010	0,165±0,012; p1<0,01; p2<0,01
Экскреция белка, мг/ч/100 г	0,036±0,001	0,097±0,008	0,067±0,009; p1<0,01; p2<0,01
Экскреция ОАВ, мосмоль/ч/100 г	0,221±0,001	0,259±0,007	0,154±0,011; p1<0,01; p2<0,01
Осмоляльность плазмы крови, мосмоль/кг H ₂ O	301±1	295±2	290±1; p1<0,01
Креатинин плазмы крови, мкмоль/л	67±1	91±2	106±6; p1<0,01
Нитриты плазмы крови, мкмоль/л	4,9±0,1	4,2±0,2	3,3±0,6; p2<0,05
Нитраты плазмы крови, мкмоль/л	7,2±0,1	8,9±0,3	26,7±0,7; p1<0,01; p2<0,01

n – число наблюдений; p1 – показатель достоверности отличий в сравнении с интактными животными; p2 – показатель достоверности отличий в сравнении с животными, получавшими тироксин.

реакции почек крыс на однократное и продолжительное введение крысам экзогенного Т4, является снижение клиренса креатинина и концентрационного индекса креатинина, а также увеличение выделения почками нитратов и белка. В то время, как продолжительное введение Т4 (5-7 сутки эксперимента) сопровождается заметным повышением нитритов в плазме крови животных. Принимая к сведению данные литературы о том, что активация ренин-ангиотензиновой системы (РАС) при длительном введении Т4 крысам, является ведущим патогенетическим механизмом дисфункций сердечно-сосудистой системы [10] и почек [1] были проведены исследования влияния блокаторов РАС – каптоприла и лозартана на деятельность почек крыс, получавших Т4. Собственные наблюдения подтверждают данные литературы о том, что сни-

жение клубочковой фильтрации под влиянием экзогенного Т4 может быть обусловлено активацией РАС [2]. Авторы сообщают, что острое введение каптоприла или лозартана нормализует параметры почечной гемодинамики и смягчает проявления прессорного натрийуреза у крыс с экспериментальным гипертиреозом. С нашей точки зрения, важно подчеркнуть, что назначение ингибитора ангиотензин-І-превращающего фермента через сутки после введения Т4 не приводит к существенному изменению темпов выделения почками нитритов, заметно увеличивая экскрецию нитратов, белка и ОАВ в сравнении с крысами, получавшими только Т4. При этом значения концентрации нитритов в плазме крови животных данной серии исследований не имеют выраженных межгрупповых отличий, а уровень нитратов в плазме крови

Таблица 6

Влияние аргинина на деятельность почек у белых крыс в условиях экспериментального гипертиреоза ($\bar{X} \pm m$)

Показатели	Гипертиреоз n=15	Гипертиреоз + аргинин, n=10	Эутиреоз+ аргинин, n=10
Диурез, мл/ч/100 г м.т.	1,7±0,1	1,9±0,1	2,2±0,1
Клиренс креатинина, мкл/мин	390±17	440±37; p2<0,01	627±33
Нитриты мочи, мкмоль/л	1,9±0,2	4,7±0,5; p1<0,01; p2<0,01	3,1±0,2
Нитраты мочи, мкмоль/л	41,2±2,5	51,4±3,7; p1<0,01	51,9±7,4
Белок мочи, мг/л	93±11	64±5; p1<0,01; p2<0,01	34±2
Осмоляльность мочи, мосмоль/кг H ₂ O	121±5	149±13; p1<0,05; p2<0,01	112±8
Экскреция нитритов, мкмоль/ч/100 г м.т.	0,0037±0,0002	0,0119±0,0015; p1<0,01; p2<0,01	0,0065±0,0006
Экскреция нитратов, мкмоль/ч/100 г м.т.	0,079±0,006	0,097±0,008; p1<0,05	0,106±0,013
Экскреция белка, мг/ч/100 г м.т.	0,149±0,018	0,118±0,014; p1<0,05; p2<0,01	0,072±0,004
Экскреция ОАВ, мосмоль/ч/100 г м.т.	0,214±0,005	0,278±0,010; p1<0,01; p2<0,01	0,231±0,009
Осмоляльность плазмы крови, мосмоль/кг H ₂ O	299±2	294±1	299±1
Креатинин плазмы крови, мкмоль/л	98±7	125±13; p1<0,05; p2<0,01	65±1
Нитриты плазмы крови, мкмоль/л	9,5±0,9	5,9±0,1; p1<0,01	5,4±0,3
Нитраты плазмы крови, мкмоль/л	7,8±0,8	26,9±2,2; p1<0,01; p2<0,01	16,3±1,6

n – число наблюдений; p1 – показатель достоверности отличий в сравнении с гипертиреозидными животными; p2 – показатель достоверности отличий в сравнении с гипертиреозидными животными, получавшими аргинин.

отчетливо снижается только в группе крыс, получавших T4+каптоприл. С другой стороны, назначение лозартана крысам, получавшим T4 в течение 5 суток, сопровождается умеренным снижением объема диуреза, в сравнении с эутиреоидными крысами. В отличие от предыдущей серии экспериментов, назначение блокатора АТ1 рецепторов гипертиреодным животным предотвращает ретенцию нитритов в плазме крови, повышая их выведение почками, в то время, как параметры экскреции нитратов и содержание нитрат-анионов в плазме крови находятся в пределах контрольных величин. Кроме того, лозартан способствует ослаблению протеинурии, однако экскреция ОАВ в данной группе животных выше, чем у крыс, получавших только тироксин. Рассматривая влияние каптоприла на темпы выведения химически стабильных метаболитов молекулы оксида азота – нитритов и нитратов почками крыс, подвергавшихся однократному введению T4, можно сделать вывод о том, что описанное в литературе повышение продукции оксида азота у крыс под влиянием тироксина [11] не отменяется назначением блокатора АПФ. Прямо не связанное с состоянием канальцевого транспорта хлорида натрия стимулирующее влияние тиреоидных гормонов на внутрипочечную РАС, показано в экспериментах *in vivo* [12] и в культуре клеток ЮГА [13]. Логично допустить, что увеличение секреции оксида азота можно расценивать, как адаптивную реакцию NO-синтазных комплексов эндотелия и почечной паренхимы в ответ на рост образования ангиотензина-II [14].

Однако результаты, полученные в серии экспериментов с каптоприлом, не подтверждают такого предположения. Наряду с этим укажем, что повышенная продукция NO не предотвращает снижения клиренса креатинина. В свою очередь, уменьшение под влиянием лозартана почечной экскреции основного химически стабильного метаболита NO – нитратов на фоне 5-суточного введения T4 может, во-первых, свидетельствовать о том, что на данном этапе течения экспериментального гипертиреоза активация РАС играет определенную роль в стимуляции синтеза NO. Во-вторых, отменяемая лозартаном ретенция физиологически активного метаболита NO – нитритов позволяет думать об усилении нитрит-редуктазного пути синтеза NO [15] в данных условиях. Сопоставление реакции почек эу- и гипертиреоидных крыс на продолжительное поступление экзогенного нитрита натрия демонстрирует резкий прирост почечных потерь жидкости и ОАВ в группе гипертиреоидных крыс и дальнейший рост протеинурии по срав-

нению с животными, получавшими только T4. Между тем, назначение нитрита натрия способствует восстановлению значений клиренса креатинина, в отличие от крыс, получавших T4+аргинин. В условиях гипертиреоидного статуса организма у человека регистрируются более высокие уровни свободного L-аргинина в плазме крови, при этом значение соотношения величин концентраций L-аргинина и эндогенного блокатора NO-синтаз асимметричного диметиларгинина (АДМА) в плазме крови пациентов резко понижается [16]. По мнению авторов, выявленные особенности динамики уровней субстрата и ингибитора NO-синтазного звена цикла оксида азота при гипертиреозе во многом обуславливают снижение доли аргинин-зависимого синтеза NO на более поздних этапах течения эндокринной патологии.

По нашему мнению, целесообразность такого патофизиологического механизма перестройки цикла оксида азота продиктована ограничением потребления такого физиологически ценного субстрата, как L-аргинин в связи с переключением на нитрит-редуктазный путь генерирования молекулы NO. Согласно высказываемым в литературе мнениям, назначение аскорбиновой кислоты (АК), наряду с блокаторами РАС рассматривается в качестве эффективного фармакологического способа коррекции NO-зависимых механизмов регуляции физиологических функций в организме человека [17], использование АК целесообразно при интоксикации организма нитритами [18]. Известно также, что АК усиливает нитрит-редуктазный путь синтеза оксида азота в присутствии неорганического нитрита натрия [15], а также других транспортных форм оксида азота, циркулирующих в плазме крови и депонируемых в тканях [19]. Справедливо отметить, что терапевтический курс АК оказывает благоприятное воздействие и на состояние NO-синтазного звена цикла оксида [20]. В целом, необходимо признать, что влияние АК на состояние цикла оксида азота требует более глубокого исследования, однако, принимая во внимание опубликованные в литературе данные, нами использовано острое введение АК крысам через 24 часа после однократного введения T4. Установлено, что в данной группе животных АК вызывает отчетливое уменьшение объема диуреза и показателей экскреции белка, ОАВ и нитритов. Между тем, выделение нитратов почками крыс, получивших T4+АК, в 4 раза выше, чем у животных, получивших только T4, а содержание нитрат-анионов в плазме крови возрастает в 3 раза на фоне незначительных межгрупповых различий уровней нитритов в плазме крови. В то же время, комбинирован-

ное назначение T4+АК не приводит к восстановлению величины клиренса креатинина.

Суммируя результаты собственных наблюдений и данных литературы, отметим, что особенно гипертиреодной почки является устойчивое повышение активности РАС, направленное, по-видимому, на поддержание повышенного объема внутрисосудистой жидкости при гипертиреодном статусе организма [3]. Вызванная продолжительным введением T4 активация РАС ответственна за снижение скорости клубочковой фильтрации при экспериментальном гипертиреозе и усиление протеинурии, ретенцию эндогенных нитритов, а также стимуляцию образования эндогенных нитратов. Нельзя отрицать, что нейрогуморальные системы контроля констант водно-солевого обмена, включая уровни АРПК и альдостерона [21], секрецию АВП [22], внутрипочечный синтез оксида азота [5, 6] в значительной мере находятся под контролем параметров тиреодного статуса организма. Вместе с тем, индуцированное тироксином устойчивое уменьшение скорости клубочковой фильтрации позволяет констатировать, что усиление синтеза NO при гипертиреозе не обеспечивает эффективной контррегуляции активности РАС. Возможно, что причиной понижения регуляторной активности NO при гипертиреозе является ослабление систем антиоксидантной защиты и ускорение метаболического клиренса NO [23]. В свою очередь, в качестве самостоятельного патогенетического фактора данной эндокринной патологии может рассматриваться повышенный уровень физиологически активного метаболита NO – нитритов в плазме крови гипертиреодных животных. Физиологическое и патофизиологическое значение ретенции нитрит-анионов во внеклеточной жидкости в условиях экспериментального гипертиреоза изучено недостаточно, однако, учитывая важную роль канальцевой реабсорбции нитритов и нитратов в поддержании их системного уровня [24, 25], можно предполагать усиление нитрит/нитратной нагрузки на эпителий канальцевого отдела нефрона при данной эндокринной патологии. Непрямым подтверждением таких рассуждений являются результаты биохимического анализа мочи и плазмы крови крыс, получавших T4+аргинин и T4+АК.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Установлено, что блокаторы РАС повышают величину клиренса креатинина после однократного и продолжительного введения крысам T4, однако снижение выделения почками крыс эндогенных нитратов и белка, а также предотвращение ретенции эндогенных нитритов регистрируется только при

назначении животным лозартана через 5 сут. после введения T4. Продолжительное введение крысам T4 сопровождается ослаблением ренальных эффектов NO и переключением аргинин-зависимого пути синтеза NO на нитрит-редуктазный, о чем свидетельствует повышение уровня эндогенных нитритов в плазме крови крыс, продолжительно получавших T4, отсутствие выраженного корригирующего нефротропного эффекта экзогенного аргинина у гипертиреодных животных и нарастание клиренса креатинина под влиянием экзогенного нитрита натрия в группе гипертиреодных животных.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Kobori H, Ichihara A, Miyashita Y et al. Mechanism of hyperthyroidism-induced renal hypertrophy in rats. *J Endocrinol* 1998; 159(1): 9-14
2. Garcia-Estan J, Atucha NM, Quesada T, Vargas F. Involvement of renin-angiotensin system in the reduced pressure natriuresis response of hyperthyroid rats. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 1995; 268(5): E897-E901
3. Garcia del Rio C, Moreno MR, Osuna A et al. Role of the renin-angiotensin system in the development of thyroxine-induced hypertension. *Eur J Endocrinol* 1997; 136(6): 656-660
4. Kurtz A, Wagner Ch. Role of nitric oxide in the control of renin secretion. *Am J Physiol Renal Physiol* 1998; 275(6): F849-F862
5. Bussemaker E, Popp R, Fisslthaler B. Hyperthyroidism enhances endothelium-dependent relaxation in the rat renal artery. *Cardiovasc Res* 2003; 59(1): 181-188
6. Rodriguez-Gomez I, Sainz J, Wangenstein R et al. Increased pressor sensitivity to chronic nitric oxide deficiency in hyperthyroid rats. *Hypertension* 2003; 42(2): 220-225
7. Берхин ЕБ, Иванов ЮИ. Методы экспериментального исследования почек и водно-солевого обмена. Алтайское кн. изд., Барнаул, 1972; 5-14
8. Пахмурный БА. О механизме действия сердечных гликозидов на функцию почек и водно-солевой обмен: Автореф. дис. д. мед. н. Новосибирск, 1969; 2-10
9. Емченко НЛ, Цыганенко ОИ, Ковалевская ТВ. Универсальный метод определения нитратов в биосредах организма. *Клин. лаб. диагностика* 1994; (6): 19-20
10. Kobori H, Ichihara A, Miyashita Y et al. Local renin-angiotensin system contributes to hyperthyroidism-induced cardiac hypertrophy. *J Endocrinol* 1999; 160(1): 43-47
11. Honda H, Iwata T, Mochizuki T, Kogo H. Changes in vascular reactivity induced by acute hyperthyroidism in isolated rat aortae. *Gen Pharmacol* 2000; 34(6): 429-434
12. Kobori H, Ichihara A, Suzuki H et al. Thyroid hormone stimulates renin synthesis in rats without involving the sympathetic nervous system. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 1997; 272(2): E227-E232
13. Ichihara A, Kobori H, Miyashita Y et al. Differential effects of thyroid hormone on renin secretion, content, and mRNA in juxtaglomerular cells. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 1998; 274(2): E224 - 231
14. Chin SY, Wang ChT, Majid DS, Navar LG. Renoprotective effects of nitric oxide in angiotensin II-induced hypertension in the rat. *Am J Physiol Renal Physiol* 1998; 274(5): F876-F882
15. Реутов ВП, Сорокина ЕГ, Каюшин ЛП. Цикл оксида азота в организме млекопитающих и нитритредуктазная активность гемсодержащих белков. *Вопр. мед. химии* 1994; 40(6): 31-35
16. Hermenegildo C, Medina P, Peiro M et al. Plasma concentration of asymmetric dimethylarginine, an endogenous inhibitor of nitric oxide synthase, is elevated in hyperthyroid patients. *J Clin Endocrinol Metab* 2002; 87(12): 5636-5640
17. Kinugawa S, Post H, Kaminski PM et al. Coronary microvascular endothelial stunning after acute pressure

overload in the conscious dog is caused by oxidant processes: the role of angiotensin II type 1 receptor and NAD(P)H oxidase. *Circulation* 2003; 108(23): 2934-240

18. Anderson CM, Woodside KJ, Spencer TA, Hunter GC. Methemoglobinemia: an unusual cause of postoperative cyanosis. *J Vasc Surg* 2004; 39(3): 686-690

19. Rodriguez J, Maloney RE, Rassaf T et al. Chemical nature of nitric oxide storage forms in rat vascular tissue. *PNAS* 2003; 100(1): 336-341

20. Huang A, Vita JA, Venema RC, Keaney JF. Ascorbic acid enhances endothelial nitric-oxide synthase activity by increasing intracellular tetrahydrobiopterin. *J Biol Chem* 2000; 275(23): 17399-17406

21. Asmah BJ, Wan Nazaimoon WM, Norazmi K et al. Plasma renin and aldosterone in thyroid diseases. *Horm Metab Res* 1997; 29(11): 580-583

22. Arnaout MA, Awidi AS, El-Najdawi AM et al. Arginine-vasopressin and endothelium-associated proteins in thyroid disease. *Acta Endocrinol (Copenh)* 1992; 126(5): 399-403

23. Seven R, Gelisgen R, Seven A et al. Influence of propylthiouracil treatment on oxidative stress and nitric oxide in Basedow disease patients. *J Toxicol Environ Health* 2001; 62(7): 495-503

24. Majid DS, Godfrey M, Grisham MB, Navar LG. Relation between pressure natriuresis and urinary excretion of nitrate/nitrite in anesthetized dogs. *Hypertension* 1995; 25(4): 860-865

25. Majid DS, Said KE, Omoro SA, Navar LG. Nitric oxide dependency of arterial pressure-induced changes in renal interstitial hydrostatic pressure in dogs. *Circ Res* 2001; 88(3): 347-351

Поступила в редакцию 11.05.2006 г.

Принята в печать 10.09.2006 г.