

У конференция РДО (19–21 сентября 2007 г.)

## А. Экспериментальная и клиническая патофизиология, экспериментальная терапия заболеваний почек и расстройств водно-солевого обмена

### Влияние фуросемида на сердечно-сосудистую систему крыс с экспериментальной почечной недостаточностью

**О.Н. Береснева, М.М. Парастаева, И.Г. Каюков**

**НИИ нефрологии СПбГМУ им. акад. И.П. Павлова, г. Санкт-Петербург, Россия**

Фуросемид часто используют для коррекции водно-электролитных нарушений. Кроме диуретического действия он обладает способностью увеличивать синтез оксида азота, влияет на кинетику кальция в кардиомиоцитах. Однако его воздействие на сердечно-сосудистую систему при патологии почек изучено недостаточно.

**Целью работы** являлось исследование влияния фуросемида на гипертрофию миокарда и авторитмическую сократительную активность воротной вены крыс, подвергнутых 5/6 нефрэктомии (НЭ).

Эксперименты выполнены на взрослых (масса: 210–230 г) самцах крыс Wistar. Исследованы: 1) контрольные ложно-оперированные крысы ( $n = 12$ ); 2) крысы, подвергнутые НЭ, не получавшие фуросемид ( $n = 13$ ); 3) крысы с НЭ, получавшие через 2 недели после операции ежедневно через зонд 20 мг/кг фуросемида ( $n = 12$ ); 4) крысы с НЭ, получавшие через 2 недели после операции ежедневно 120 мг/кг фуросемида ( $n = 11$ ). Модель экспериментальной хронической почечной недостаточности (ХПН) создавали посредством поэтапного (с интервалом в одну неделю) удаления 5/6 массы почечной паренхимы. В ходе эксперимента животных содержали на стандартной диете и свободном доступе к питьевой воде. Забой осуществляли через 2 месяца после НЭ декапитацией. Сократительную активность воротной вены (ВВ) регистрировали *in vitro* в растворе Кребса в изометрическом режиме (с помощью механо-электрического преобразователя). Биохимическое исследование сыворотки крови проводили унифицированными методами. Определяли уровни мочевины, креатинина, неорганического фосфора. Для оценки выраженности гипертрофии миокарда использовали формулу индекса гипертрофии, равную отношению массы миокарда к массе тела животного (мг/г).

Через 2 месяца после НЭ у крыс, не получавших фуросемид, увеличивались мочевины ( $Ur: 16,6 \pm 1,3$  ммоль/л,  $p < 0,001$ ), креатинин ( $Cr: 0,14 \pm 0,02$  ммоль/л,  $p < 0,05$ ), неорганический фосфор ( $Pi: 3,21 \pm 0,72$  ммоль/л,  $p < 0,001$ ) в сыворотке крови по сравнению с контролем ( $Ur: 4,4 \pm 0,6$  ммоль/л;  $Cr: 0,08 \pm 0,02$  ммоль/л;  $Pi: 1,8 \pm 0,05$  ммоль/л), отмечали гипертрофию миокарда (в среднем на  $60,0 \pm 8,0\%$ ,  $p < 0,001$ ), регистрировали увеличение частоты и существенное снижение амплитуды фазнотонических сокращений ВВ (в среднем на  $42,0 \pm 6,0\%$  относительно контроля,  $p < 0,01$ ). У крыс с НЭ, получавших как 20 мг/кг ( $Ur: 9,6 \pm 1,5$  ммоль/л;  $Cr: 0,10 \pm 0,2$  ммоль/л;  $Pi: 2,54 \pm 0,35$  ммоль/л), так и 120 мг/кг ( $Ur: 12,9 \pm 2,5$  ммоль/л;  $Cr: 0,12 \pm 0,03$  ммоль/л;  $Pi: 2,44 \pm 0,81$  ммоль/л) фуросемида уремия была выражена в меньшей степени, чем в группе с НЭ, не получавшей препарат ( $p < 0,01$  во всех случаях). Кроме того, у животных получавших фуросемид, гипертрофия миокарда была выражена в меньшей степени, чем у крыс с уремией, не получавших диуретик ( $p < 0,01$ ). Существенного различия по этому показателю между группами 3 и 4 выявлено не было. Применение фуросемида независимо от дозы предотвращало также увеличение частоты спонтанных сокращений и снижение амплитуды фазнотонических сокращений ВВ, типичное для крыс с экспериментальной ХПН.

Таким образом, наши результаты показали, что фуросемид в дозе 20 мг/кг и 120 мг/кг не только замедляет развитие уремии, но и оказывает протективное воздействие на сердечно-сосудистую систему крыс с НЭ, проявляющееся в уменьшении выраженности гипертрофии миокарда и предотвращении снижения сократительной активности воротной вены.

## Влияние соевого белка в диете на концентрацию нитратов в сыворотке крови и уровень артериального давления спонтанно-гипертензивных крыс с экспериментальной хронической почечной недостаточностью

**А.Г. Кучер, М.М. Парастаева, И.М. Зубина, О.Н. Береснева, Г.Т. Иванова, И.Г. Каюков  
НИИ нефрологии СПбГМУ им. акад. И.П. Павлова, Институт физиологии им. И.П. Павлова  
РАН, г. Санкт-Петербург, Россия**

Проблема кардио-ренальных взаимоотношений при нарушениях функции почек у лиц с первичной артериальной гипертензией (АГ) остается недостаточно изученной. Особенно актуален вопрос о поиске методов коррекции метаболических и функциональных нарушений при первичной АГ, осложненной хронической почечной недостаточностью. Показано, что у больных АГ существенно снижена продукция оксида азота (NO), который служит не только мощным вазодилатором, но и защищает сосудистую стенку от патологической перестройки. Для оценки эндотелиальной регуляции сосудистого тонуса используют измерение уровня стабильных метаболитов NO (нитратов и нитритов) в сыворотке крови или моче. В условиях организма в качестве метаболитов NO преобладают нитраты, которые в отличие от других метаболитов не подвергаются быстрым изменениям во время забора и хранения крови. Следует отметить, что основной задачей терапии при АГ является не только нормализация артериального давления (АД), но и активизация функции эндотелия, увеличение синтеза NO, что позволяет снизить риск развития осложнений АГ. Существует предположение, что введение в рацион соевого белка способствует нормализации АД.

Целью нашего исследования являлась оценка концентрации нитратов в сыворотке крови, уровня АД и индекса гипертрофии миокарда левого желудочка (ИГЛЖ) у спонтанно-гипертензивных крыс линии SHR, подвергнутых нефрэктомии (НЭ), на фоне стандартной диеты и при разном количестве соевого белка в рационе.

В работе использованы взрослые самцы SHR следующих экспериментальных групп: 1) контрольная группа – ложно-оперированные животные, получавшие стандартную диету (20% белка животного происхождения,  $n = 8$ ); 2) крысы с НЭ, получавшие стандартную диету ( $n = 8$ ); 3) крысы с НЭ, получавшие малобелковую соевую диету (10% соевого изолята SUPRO-760,  $n = 9$ ); 4) крысы с НЭ, получавшие высокобелковую соевую диету (50% соевого изолята SUPRO-760,  $n = 7$ ). Животные всех групп получали питьевую воду *ad libitum*. Операцию по удалению 5/6 массы почечной паренхимы проводили в два этапа с интервалом в одну неделю. На первом этапе удаляли 2/3 левой почки, на втором – всю правую почку. Крыс забивали через два месяца после НЭ методом декапитации. Перед забоем у них измеряли

среднее системное АД на хвосте манжеточным методом. Содержание нитратов ( $\text{NO}_3^-$ , мг/л) в сыворотке крови, взятой во время забоя, оценивали методом капиллярного электрофореза на приборе «Капель-103» (НПО «Люмекс»). По результатам измерения массы тела и массы миокарда левого желудочка рассчитывали ИГЛЖ ( $\text{ИГЛЖ} = \text{масса миокарда} / \text{масса тела}$ , мг/г).

Результаты экспериментов показали, что после НЭ различное количественное содержание соевого белка в диете оказывало разнонаправленное действие на уровень нитратов. Малобелковая диета снижала, а высокобелковая – повышала уровень  $\text{NO}_3^-$  в сыворотке крови ( $0,49 \pm 0,04$  и  $1,10 \pm 0,03$  мг/л соответственно, по сравнению с контролем  $0,76 \pm 0,02$  мг/л, во всех случаях  $p < 0,001$ ). Интересно, что у крыс с НЭ, получавших стандартную диету, уровень нитратов ( $0,81 \pm 0,07$  мг/л) значимо от контроля не отличался. В то же время у животных на стандартной диете НЭ вызывала рост АД по сравнению с контролем (во 2-й группе:  $220 \pm 10$  мм рт. ст.; в контрольной группе:  $165 \pm 5$  мм рт. ст.,  $p < 0,001$ ). Введение соевого белка в диету крыс с НЭ имело выраженный антигипертензивный эффект: уровень АД составлял  $170 \pm 5$  мм рт. ст. в 3-й и  $180 \pm 5$  мм рт. ст. в 4-й группах, что достоверно отличалось от значений АД во 2-й группе (в обоих случаях  $p < 0,001$ ). Содержание животных, как на малобелковой, так и на высокобелковой соевой диетах замедляло развитие гипертрофии миокарда у крыс с НЭ (ИГЛЖ составлял  $3,26 \pm 0,03$  в 3-й и  $3,69 \pm 0,07$  в 4-й группах, что было достоверно ниже значения ИГЛЖ во 2-й группе ( $4,23 \pm 0,25$ ),  $p < 0,001$  в обоих случаях).

Таким образом, введение соевого белка в пищевую рацион спонтанно-гипертензивных крыс после НЭ оказывало выраженное антигипертензивное и кардиопротективное действие. В то же время, уровень нитратов в сыворотке крови зависел от количества соевого белка в суточном рационе животных. Уровень нитратов повышался после НЭ только при высокобелковой соевой диете, и снижался – при малобелковой. Результаты данного исследования показали, что замена животного белка в диете на соевый может рассматриваться в качестве возможного кардиопротективного средства при АГ, осложненной хронической почечной недостаточностью. Механизм влияния соевого белка на АД и уровень нитратов сыворотки крови остается неясным. Этот вопрос требует дальнейшего исследования.