

ний журнал. — 2006. — № 3 (95). — С. 31-33.

2. *Радиация и патология* / А. Ф. Цыб, Р. С. Будагов, И. А. Замулаева [и др.] — М.: Высш. школа, 2005. — 341 с.

3. *Ульянов В. О.* Активність ацетилхолінерастери у стінці тонкої кишки опромінених щурів / В. О. Ульянов, О. А. Ульянцева, В. К. Напханюк // Вісник проблем біології і медицини. — 2005. — № 2. — С. 95-98.

4. *Varaksin A. N.* Determining factors causing disturbance of adaptation mechanisms in residents of radiocontaminated territories in the Ural region / A. N. Varaksin, V. N. Shershnev, V. N. Chukanov // Radioprotection — colloques. — 2002, Feb. — Vol. 37, С 1. — P. 1341-1346.

5. *Изучение* фитопрепаратов в качестве средств фармакологической коррекции радиационных воздействий / Л. Н. Расина, Л. П. Ларионов, Н. М. Любашевский [и др.] // Фармация. — 2003. — № 1. — С. 30-32.

6. *Тищенко О. В.* Дія розмелених плодів розторопші плямистої на функціональний стан печінки та підшлункової залози при радіаційному токсичному ураженні: автореф. дис. на здобуття наук. ступеня канд. мед. наук / О. В. Тищенко. — К., 2003. — 24 с.

7. *Исследование* БАД с антиоксидантной активностью / Т. В. Вахтерова, С. Г. Сбоева, О. Н. Давыдова, И. Н. Бардин-Денисов // Фармация. — 2005. — № 2. — С. 46-48.

8. *Сторчило О. В.* Фармакологічна регуляція функціонування систем гідролізу і транспорту димерних субстратів у тонкій кишці нащадків опромінених тварин / О. В. Сторчило, О. А. Багірова, В. К. Напханюк // Одеський медичний журнал. — 2006. — № 6 (98). — С. 18-21.

9. *Сторчило О. В.* Модифікація жовчю впливу рослинних екстрактів на транспорт вуглеводів у нащадків опромінених тварин / О. В. Сторчило, О. А. Багірова // Одеський медичний журнал. — 2008. — № 2 (106). — С. 13-18.

10. *Сторчило О. В.* Дослідження впливу деяких фитопрепаратів і рослинних екстрактів за участі жовчі на транспорт гліцину в ентероцити нащадків опромінених щурів / О. В. Сторчило // Одеський медичний журнал. — 2008. — № 4 (108). — С. 7-11.

11. *Уголев А. М.* Аккумулирующий препарат слизистой — новый метод исследования начальных этапов переноса веществ через кишечную стенку / А. М. Уголев, Д. Р. Жигуре, Е. Е. Нуркс // Физиологический жур-

нал СССР. — 1970. — Т. 56, № 11. — С. 1638-1641.

12. *Декларац.* пат. на корисну модель 10460 Україна, 7 А61К35/78, А61Р1/00. Спосіб корекції функціонального стану транспортних систем тонкої кишки / Сторчило О. В., Напханюк В. К., Багірова О. А.; заявник і патентовласник Одес. держ. мед. ун-т. — № U 200504145; опубл. 15.11.2005, Бюл. № 11.

13. *Уголев А. М.* Определение пептидазной активности / А. М. Уголев, Н. М. Тимофеева // Исследование пищеварительного аппарата у человека. — Л.: Наука, 1969. — С. 178-181.

14. *Шарова О. В.* Флавоноиды цветков календулы лекарственной / О. В. Шарова, В. А. Куркин // Химия растительного сырья. — 2007. — № 1. — С. 65-68.

15. *Оценка* содержания суммы флавоноидов в настойке календулы / Е. К. Слуева, Е. Н. Жукович, Л. А. Шарикова [и др.] // Фармация. — 2003. — Т. 51, № 1. — С. 13-15.

16. *Мухина Ю. Г.* Современные аспекты проблемы лактазной недостаточности у детей раннего возраста / Ю. Г. Мухина, А. И. Чубарова, В. П. Гераськина // Вопросы детской диетологии. — 2003. — Т. 1, № 1. — С. 50-56.

УДК 616.61:546.173/175:599.323.4]-085.254

А. В. Скрипниченко

## СОСТОЯНИЕ ПОЧЕЧНОГО ТРАНСПОРТА ЭНДОГЕННЫХ НИТРИТОВ И НИТРАТОВ НА ФОНЕ КОМБИНИРОВАННОГО НАЗНАЧЕНИЯ КРЫСАМ ТИРОКСИНА И КАПТОПРИЛА

Одесский государственный медицинский университет

### Введение

Стимуляция системной продукции оксида азота (NO) [12; 55] — важная адаптивная реакция организма к гипертиреоидному статусу [49]. Течение экспериментального гипертиреоза характеризуется ростом концентрации в плазме крови продуктов окисления NO — эндогенных нитритов и нитратов

(NO<sub>n</sub>) [49] и усилением их реального клиренса [3]. С одной стороны, состояние почечного транспорта NO<sub>n</sub> — это физиологический механизм, обеспечивающий постоянство концентрации NO<sub>n</sub> во внеклеточной жидкости организма [20]. С другой стороны, характерная для течения гипертиреоза избыточная продукция NO<sub>n</sub> и их аккумуляция в организме может яв-

ляться важным звеном в патогенезе гипертиреоидной почки [3]. В литературе имеются единичные сведения о том, что блокаторы ренин-ангиотензиновой системы (РАС) оказывают благоприятное влияние на структурно-функциональные показатели почек крыс с экспериментальным гипертиреозом [3; 33]. Однако в доступной нам литературе не найдено сведений о



влиянии блокаторов РАС на состояние почечного транспорта NO<sub>x</sub> в условиях экспериментального гипертиреоза.

**Цель** работы — изучение влияния блокатора ангиотензин-1-превращающего фермента на почечный транспорт эндогенных нитритов и нитратов в условиях однократного и продолжительного назначения крысам тироксина.

### Материалы и методы исследования

Для проведения исследований были отобраны беспородные крысы-самцы с массой тела 180–200 г. В работе использовалась натриевая соль L-тироксина (Т4) производства фирмы Берлин Хеми (Германия). Гормон вводили животным внутрижелудочно в составе 1%-го крахмального геля в количестве 50 мкг на 100 г массы тела за 1 ч или за 24 ч до проведения функционального теста почек или по 50 мкг на 100 г массы тела в сутки в течение 7 сут. В качестве блокатора РАС был выбран ингибитор ангиотензин-1-превращающего фермента (АПФ) — каптоприл. В группах крыс, подвергавшихся однократному введению Т4, каптоприл назначали в составе питьевой воды (20 мг/л) за 24 ч до однократного введения Т4 или в течение 24 ч с момента назначения Т4. Группе крыс, получавших Т4 в течение 7 сут, каптоприл назначали в составе питьевой воды (20 мг/л) на протяжении всего срока эксперимента.

Деятельность почек животных изучали по результатам водной нагрузки [1; 5], осуществляемой путем внутрижелудочного введения крысам воды в объеме 5 % от массы тела. Затем животных помещали в индивидуальные обменные клетки и собирали мочу в течение 2 ч. Из эксперимента крыс выводили путем декапитации под легкой эфирной анестезией. Кровь собирали, стабилизировали гепарином и центрифугировали в течение 20 мин при

3000 об/мин. В полученных образцах мочи и плазмы крови определяли концентрацию креатинина фотометрическим методом на спектрофотометре СФ-46 (Россия) в реакции с пикриновой кислотой и концентрацию нитритов и нитратов фотометрически на СФ-46 с использованием реактива Грисса после депротеинизации образцов мочи и плазмы крови. Содержание нитратов определяли после их восстановления до нитритов в присутствии металлического кадмия.

На основе полученных результатов были рассчитаны показатели деятельности почек животных. Расчетные показатели функционального состояния почек животных вычисляли в соответствии с ранее описанными методами [1; 5]. Параметры экскреции почками нитритов и нитратов рассчитывали на 100 г массы тела. Стандартизированные показатели экскреции веществ рассчитывали на 1 мл клубочкового филтратата (КФ).

### Результаты исследований и их обсуждение

В табл. 1 представлены результаты изучения почечного транспорта эндогенных нитри-

тов и нитратов в группах крыс, получавших только Т4 или Т4 на фоне предварительного назначения каптоприла. Водную нагрузку животным проводили через 1 ч после введения гормона. Установлено, что в ответ на острое введение крысам Т4, в сравнении с контрольными значениями, не наблюдается существенных изменений величины диуреза. В то же время установлено, что Т4 индуцирует существенное повышение уровня эндогенных нитритов в моче и плазме крови, а также рост абсолютных и стандартизированных показателей экскреции почками нитрит-аниона. Наряду с этим выявлено, что назначение крысам Т4 сопровождается резким увеличением показателей концентрации нитратов в моче на фоне отчетливого прироста содержания нитратов в плазме крови и темпов выделения нитратов почками. Также показано, что назначение Т4, в сравнении с контрольной группой крыс, вызывает умеренное понижение значений клиренса креатинина. В свою очередь, предварительное назначение блокатора АПФ способствует повышению диуреза и отчетливому уменьшению содержания эндо-

Таблица 1

**Влияние предварительного назначения каптоприла на изменение параметров цикла оксида азота у крыс в ответ на острое введение тироксина. Водная нагрузка, M±m**

Исследуемые показатели	Только Т4, n=10	Т4 + каптоприл, n=10
Диурез, мл/ч/100 г м. т.	1,8±0,1	2,4±0,1 P<0,01
Нитриты мочи, мкмоль/л	5,6±0,2	3,0±0,3 P<0,01
Экскреция нитритов, мкмоль/ч/100 г м. т.	(9,9±0,4)·10 <sup>-3</sup>	(6,7±0,4)·10 <sup>-3</sup> P<0,01
Нитраты мочи, мкмоль/л	126,9±19,7	33,6±0,7
Экскреция нитратов, мкмоль/ч/100 г м. т.	0,232±0,038	0,080±0,003 P<0,01
Клиренс креатинина, мкл/мин	403±9	418±23
Нитриты плазмы крови, мкмоль/л	6,4±0,1	6,3±0,2
Нитраты плазмы крови, мкмоль/л	33,4±4,6	12,7±0,8 P<0,01

*Примечание.* В табл. 1–3: P — показатель достоверности межгрупповых отличий; n — число наблюдений.



генных нитритов и нитратов в моче и интенсивности выведения почками нитритов и нитратов.

Тем не менее, значения показателей, характеризующих темпы выделения почками эндогенных нитритов и нитратов в группе крыс, получавших Т4 + каптоприл, все же превышают аналогичные параметры в контрольной группе животных. Регистрируется также понижение уровня нитратов в плазме крови, однако предварительное угнетение PAC не предотвращает Т4-зависимый рост концентрации нитритов в плазме крови и снижение показателя клиренса креатинина.

Данные, характеризующие состояние почечного транспорта эндогенных нитритов и нитратов через 24 ч после однократного введения крысам Т4, представлены в табл. 2. Установлено, что в группе животных, получавших каптоприл после назначения гормона, регистрируются более высокие уровни нитритов в моче и рост экскреции почками нитритов в сравнении с крысами, получавшими только Т4. Однако не найдено статистически значимых межгрупповых отличий стандартизированных параметров экскреции почками нитритов. Привлекает внимание и тот факт, что содержание нитритов в плазме крови крыс, получавших Т4 + каптоприл превышает аналогичный показатель в группе крыс, получавших только Т4. В ходе анализа влияния каптоприла на темпы выделения почками эндогенных нитратов было установлено, что блокатор АПФ существенно не влияет на уровни нитратов в моче и темпы выделения почками нитратов. Вместе с тем, показано, что назначение каптоприла вызывает понижение показателя стандартизированной экскреции почками нитратов и сопровождается отчетливым понижением уровня нитратов в плазме крови. По нашему мнению, важно подчерк-

**Влияние каптоприла на параметры цикла оксида азота через 24 ч после однократного введения крысам тироксина. Водная нагрузка, М±m**

Исследуемые показатели	Т4 + каптоприл, n=10	Только Т4, n=10
Диурез, мл/ч/100 г м. т.	2,2±0,1	1,8±0,1
Нитриты мочи, мкмоль/л	2,4±0,2	1,4±0,1 P<0,01
Экскреция нитритов, мкмоль/ч/100 г м. т.	(5,2±0,2)·10 <sup>-3</sup>	(2,5±0,1)·10 <sup>-3</sup> P<0,01
Стандартизированная экскреция нитритов, мкмоль/мл	(1,27±0,07)·10 <sup>-4</sup>	(0,93±0,07)·10 <sup>-4</sup>
Нитраты мочи, мкмоль/л	18,3±0,3	23,9±0,9
Экскреция нитратов, мкмоль/ч/100 г м. т.	0,039±0,004	0,045±0,003
Стандартизированная экскреция нитратов, мкмоль/мл	(0,8±0,2)·10 <sup>-3</sup>	(1,7±0,2)·10 <sup>-3</sup> P<0,01
Клиренс креатинина, мкл/мин	741±32	439±19 P<0,01
Нитриты плазмы крови, мкмоль/л	3,9±0,2	2,2±0,3 P<0,01
Нитраты плазмы крови, мкмоль/л	3,4±0,2	10,1±0,5 P<0,01

нуть, что назначение каптоприла в течение 24 ч с момента введения крысам Т4 увеличивает значения клиренса креатинина в сравнении с крысами, получавшими только Т4.

В свою очередь, в условиях продолжительного комбиниро-

ванного назначения крысам Т4 и каптоприла (табл. 3), в сравнении с животными, получавшими только Т4, наблюдается усиление ренального клиренса нитритов, о чем свидетельствует повышение уровня нитритов в моче, а также увеличе-

**Влияние комбинированного назначения крысам Т4 и каптоприла в течение 7 суток на параметры цикла оксида азота. Водная нагрузка, М±m**

Исследуемые показатели	Т4 ± каптоприл, n=10	Только Т4, n=10
Диурез, мл/ч/100 г м. т.	2,1±0,1	2,0±0,2
Нитриты мочи, мкмоль/л	3,3±0,2	1,3±0,1 P<0,01
Экскреция нитритов, мкмоль/ч/100 г м. т.	(7,1±0,3)·10 <sup>-3</sup>	(2,7±0,4)·10 <sup>-3</sup> P<0,01
Стандартизированная экскреция нитритов, мкмоль/мл	(1,22±0,04)·10 <sup>-4</sup>	(0,88±0,02)·10 <sup>-4</sup>
Нитраты мочи, мкмоль/л	26,7±0,7	38,5±0,9 P<0,01
Экскреция нитратов, мкмоль/ч/100 г м. т.	0,053±0,003	0,079±0,004 P<0,01
Стандартизированная экскреция нитратов, мкмоль/мл	(0,9±0,1)·10 <sup>-3</sup>	(3,2±0,4)·10 <sup>-3</sup> P<0,01
Клиренс креатинина, мкл/мин	982±46	407±21 P<0,01
Нитриты плазмы крови, мкмоль/л	5,4±0,4	9,7±0,3 P<0,01
Нитраты плазмы крови, мкмоль/л	8,2±0,3	7,1±0,4



ние показателей абсолютной и стандартизированной экскреции почками нитритов на фоне более низкого содержания нитритов в плазме крови. Между тем, концентрация нитратов в моче и темпы выведения почками нитратов имеют более низкие величины в группе крыс, получавших T4 + каптоприл. Наряду с этим значения уровней нитратов в плазме крови не имеют выраженных статистических отличий. Подчеркнем, что в группе крыс, получавших в течение 7 сут T4 + каптоприл регистрируется существенное увеличение показателя клиренса креатинина в сравнении с животными, подвергавшимися воздействию только T4.

Таким образом, в ходе проведенных исследований было установлено, что угнетение PAC оказывает влияние на интенсивность выделения почками эндогенных нитритов и нитратов, которые, в свою очередь, являются продуктами окисления молекулы оксида азота. Следовательно, выявленные закономерности могут отражать динамику изменений характера взаимодействия PAC и цикла оксида азота под влиянием экзогенного T4. Ранее было установлено, что блокада NO-синтаз сопровождается резким снижением ренального клиренса эндогенных нитратов [2]. С другой стороны, как уже отмечалось в тексте, нитриты и нитраты также могут быть использованы в качестве субстрата для синтеза NO [6; 7]. Поэтому учитывая, что интенсивность экскреции почками конечного метаболита NO-нитратов является широко используемым маркером системной продукции NO, целесообразно провести анализ содержания нитритов и нитратов в плазме крови и дать количественную оценку состоянию ренального транспорта физиологически активного метаболита оксида азота — нитритов в группах крыс, подвергавшихся воздействию T4.

По сути, рассматриваемый круг задач — одно из направлений исследования физиологических и патофизиологических механизмов взаимодействия PAC и цикла оксида азота. Согласно опубликованным в литературе сведениям о роли PAC и оксида азота в управлении гомеостатическими функциями почек, баланс интенсивности образования ангиотензина-II (Анг-II) и NO необходим для поддержания параметров почечного кровотока [44; 47; 52; 57], функционирования тубуло-гломерулярной обратной связи (ТГОС) [25; 46; 53], регуляции транспорта жидкости, минеральных и органических веществ канальцевым эпителием [9; 38; 43]. Кроме того, в литературе имеются единичные сообщения о том, что Анг-II и оксид азота обладают полярными эффектами в отношении темпов поглощения кислорода почечной паренхимой [8; 60]. Значительное внимание уделяется исследованию механизмов взаимного контроля внутрипочечной PAC и оксида азота [31; 35; 47]. Таким образом, краткий обзор опубликованных в литературе результатов исследований роли PAC и оксида азота в управлении гомеостатическими функциями почки подтверждает тезис о том, что соблюдение баланса активности PAC и цикла оксида азота имеет ключевое значение для эффективной работы ренальной паренхимы, направленной на обеспечение физиологических констант водно-солевого баланса организма в соответствии с темпами пищевого поступления жидкости и осмотически активных веществ [16; 23; 26; 29; 30; 38; 48].

Результаты собственных наблюдений подтверждают сведения о том, что почки — важный канал выведения из организма водорастворимых метаболитов оксида азота — нитритов и нитратов [20]. При этом необходимо учитывать, что показатели экскреции почками

данных соединений являются суммарными величинами, отражающими уровни образования оксида азота в просвете кровеносных сосудов [36; 62] и в тканях, включая почечную паренхиму [38; 42].

Считаем важным обратить внимание на тот факт, что уменьшение темпов выведения почками нитритов и нитратов в условиях ингибции NO-синтаз обусловлено не только падением системной продукции оксида азота, но и усилением реабсорбции нитритов и нитратов в канальцевом отделе нефрона, направленной на сохранение физиологических уровней нитритов и нитратов в плазме крови [20], что, по мнению авторов, свидетельствует о биологической важности соединений. Поэтому можно предположить, что, напротив, усиление экскреции почками нитратов и рост их уровня в плазме крови в группе крыс, получавших T4, — следствие стимулирующего влияния гормона на продукцию оксида азота в организме животных.

Заметим также, что одновременное повышение значений стандартизированного показателя экскреции нитратов может свидетельствовать об увеличении ренального клиренса нитрат-аниона. Данные литературы подтверждают, что в условиях гипертиреоза активность NO-синтаз возрастает [50; 59]. В свою очередь, комбинированное назначение крысам T4 и каптоприла, во-первых, уменьшает показатели экскреции почками нитратов, а во-вторых, усиливает ренальный клиренс нитритов. Вместе с тем, темпы выведения почками нитратов в группах крыс, получавших T4 + каптоприл, сохраняются на более высоком уровне в сравнении с аналогичным показателем в контроле.

Поскольку назначение крысам блокатора ослабляет стимулирующее влияние T4 на системный синтез оксида азота и способствует росту эффек-



тивности ренального клиренса метаболитов оксида азота, вполне логично предположить, что PAC в условиях эпизодического нарушения тиреоидного статуса организма под влиянием однократного введения T4, а также при экспериментальном гипертиреозе, тесно вовлечена в процессы перестройки цикла оксида азота. Важно подчеркнуть, что патофизиологические механизмы такой перестройки, скорее всего, затрагивают как аргининзависимое, так и нитрит-редуктазное звено цикла оксида азота. В пользу такого предположения свидетельствует, с одной стороны, ретенция нитрит-анионов в плазме крови крыс с экспериментальным гипертиреозом, а с другой стороны, понижение уровня нитритов в плазме крови в группе крыс, получавших T4 + каптоприл в течение 7 сут.

Анализируя динамику показателей, характеризующих состояние почечного транспорта эндогенных нитритов и нитратов в обследованных группах животных, подчеркнем, что, во-первых, наиболее стремительное повышение параметров экскреции почками NO<sub>x</sub> и отчетливое понижение величины клиренса креатинина регистрируются в первые часы после введения T4. Во-вторых, острое введение крысам T4 на фоне назначения каптоприла ослабляет темпы выведения почками нитратов, вместе с тем, предварительная ингибция PAC не предотвращает понижения уровня клиренса креатинина. В-третьих, подавление PAC предотвращает ретенцию в плазме крови нитратов (через 24 ч после назначения крысам T4) и нитритов в группе животных с экспериментальным гипертиреозом. В-четвертых, угнетение PAC способствует повышению величины клиренса креатинина в группах животных, получавших каптоприл после однократного назначения T4, а также у крыс с экс-

периментальным гипертиреозом. Использование блокатора PAC в серии исследований по изучению изменений почечного транспорта NO<sub>x</sub> в ответ на острое введение крысам T4 позволяет высказать мнение о том, что Анг-II на данном временном отрезке эксперимента усиливает стимулирующее действие T4 в отношении системной продукции оксида азота.

Действительно, опубликованные в литературе результаты содержат прямые подтверждения того, что Анг-II обладает прямым стимулирующим эффектом в отношении NO-синтаз [44]. Описанные в литературе механизмы запуска Анг-II-зависимой активации синтеза оксида азота включают в себя как опосредованные гемодинамическими параметрами реакции NO-синтазных комплексов в ответ на прирост трансмурального гидростатического давления, вызванного вазотоническим эффектом Анг-II [28], так и специфические пути усиления синтеза NO, реализуемые через AT<sub>2</sub> субпопуляцию рецепторов Анг-II [15; 39]. По нашему мнению, существенен антагонизм эффектов Анг-II и NO в управлении процесса фильтрации [44]. Рассматривая с таких позиций собственные результаты, вполне логично было бы предположить, что назначение блокатора PAC в сочетании с массивным поступлением жидкости в организм (исследования деятельности почек животных проводились в условиях 5%-й водной нагрузки) крыс с неповрежденной почкой приведет к отчетливому увеличению скорости клубочковой фильтрации [9].

Хотя в литературе имеются доказательства стимулирующего действия тиреоидных гормонов на внутрипочечную секрецию ренина [27; 32; 34], отсутствие ожидаемого эффекта блокатора PAC на величину клиренса креатинина можно объяснить стремительным уве-

личением продукции оксида азота — мощного антагониста Анг-II на сосудисто-клубочковом уровне. Возможно, возникающий в первые часы после введения T4 дисбаланс почечных регуляторных эффектов Анг-II и оксида азота и, как следствие, происходящие сдвиги в канальцевом транспорте веществ [4] допустимо рассматривать в качестве пускового механизма, способного модулировать активность ТГОС. К тому же, нельзя исключить, что неадекватный рост секреции NO, по закону обратной связи, напрямую (по ауто- и паракринному пути) инициирует ответную активацию синтеза и секреции ренина [31; 35; 47]. Подчеркнем, что в условиях острого введения T4 на фоне предварительной ингибции АПФ регистрируются достаточно умеренные изменения показателей деятельности почек, однако выявленные изменения касаются преимущественно почечного транспорта жидкости и осмотически активных веществ [4] и динамики ренальной экскреции нитритов и нитратов.

Дальнейшие наблюдения показывают, что назначение крысам каптоприла в течение 24 ч после однократного введения T4 и продолжительное комбинированное назначение T4 + каптоприл приводят к существенному увеличению значений клиренса креатинина. Возможно, в условиях резкой активации синтеза NO в первые часы после введения T4, параллельно с мобилизацией резервов субстрата для аргининзависимого звена цикла оксида азота, происходит высвобождение эндогенного блокатора NO-синтаз — асимметричного диметиларгинина (asymmetric N<sup>G</sup>,N<sup>G</sup>-dimethyl-L-arginine — ADMA) [11]. Важно отметить, что в литературе имеются единичные публикации, согласно которым у пациентов с гипертиреозом уровень ADMA в плазме крови положительно коррелирует с концентрацией T4 в то



время, как коэффициент корреляции величин концентрации в плазме крови ADMA и эндогенных NO<sub>x</sub> имеет негативные значения [24]. Сообщается, что ренальный клиренс ADMA — один из основных путей выведения вещества из организма [13; 41]. Установлено, что ADMA является одним из основных медиаторов Анг-II, ответственных за повреждение органов кровообращения [51; 54] и почек [17].

Подчеркнем, что, в сравнении с острым введением T4, через 24 ч после однократного назначения только T4 и в условиях экспериментального гипертиреоза наблюдается тенденция к понижению темпов выделения почками нитратов, а темпы выведения почками нитритов понижаются до уровней, близких к контрольным показателям. Кроме того, продолжительное комбинированное назначение крысам T4 + каптоприл предотвращает ретенцию нитритов в плазме крови животных и ослабляет темпы выделения почками нитратов, в сравнении с крысами, получавшими только T4.

На наш взгляд, обнаруженное влияние блокатора PAC на состояние почечного транспорта эндогенных NO<sub>x</sub> дает основание предположить существование более сложных механизмов взаимодействия PAC и цикла оксида азота, включающих в себя как Анг-II-зависимую стимуляцию продукции оксида азота, так и контроль со стороны PAC за состоянием ренального клиренса нитритов — основного субстрата, используемого различными органами и тканями в процессе ресинтеза оксида азота в присутствии гемоглобина [6; 19], некоторых ферментов [10; 37] и в ходе абиогенных окислительно-восстановительных реакций [56]. Заметим, что активность нитрит(нитрат)-редуктазных ферментов зависит от показателей секреции ренина [45], а интенсивность экскреции почками мо-

чевой кислоты коррелирует с уровнем активности PAC [22].

Таким образом, полученные результаты демонстрируют, что PAC и цикл оксида азота играют важную роль в перестройке деятельности почек в ответ на нарушение тиреоидного статуса организма, включая как острую реакцию ренальной паренхимы на острое введение крысам T4, так и в более отдаленные периоды течения экспериментального гипертиреоза. Как правило, необходимость усиления контроля деятельности почек со стороны внутривисцеральных гуморальных систем контроля, в частности PAC, возникает в результате повреждения ткани почек и направлена на модуляцию параметров почечного кровотока и канальцевой реабсорбции [21; 58], запуск репаративных механизмов [14; 61], оптимизацию обменных процессов в сохранившейся ренальной паренхиме [8; 60]. Вместе с тем, большинство авторов отводят существенную роль избыточной продукции Анг-II в патогенезе ренальных дисфункций [40; 58].

Особенность патогенеза гипертиреоидной почки состоит в том, что стимуляция PAC и цикла оксида азота, происходящая уже на ранних этапах течения гипертиреоза, не обусловлена снижением массы действующей ренальной паренхимы. Следовательно, перестройка активности PAC и цикла оксида азота не адекватна функциональному состоянию органа. Тем не менее, по данным литературы, длительная активация PAC — одно из основных условий структурно-функциональных нарушений почек в более отдаленные периоды течения гипертиреоза [18; 33].

Таким образом, наблюдаемый дисбаланс ренотропного влияния PAC и цикла оксида азота, а также изменения пропорции силы регуляторных эффектов нитрит-редуктазного и аргининзависимого звеньев цикла оксида азота [3] свиде-

тельствуют о том, что сдвиги, регистрируемые на уровне систем контроля за деятельностью основного эфферентного органа, обеспечивающего поддержание параметров водно-солевого гомеостаза организма, являются ведущим патологическим механизмом, инициирующим дальнейшие патологические нарушения функционального состояния почек.

## Выводы

1. Установлено, что назначение каптоприла уменьшает значения экскреции почками нитратов во всех группах животных, получавших тироксин.

2. Показано, что назначение крысам каптоприла предотвращает ретенцию эндогенных нитритов в плазме крови животных, получавших тироксин в течение 7 сут.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Берхин Е. Б. Методы экспериментального исследования почек и водно-солевого обмена / Е. Б. Берхин, Ю. И. Иванов. — Барнаул : Алтайское кн. изд-во, 1972. — 199 с.
2. Долломатов С. И. Влияние острой блокады NO-синтазы на деятельность почек белых крыс в условиях нагрузки солевым раствором / С. И. Долломатов, В. С. Шпак // Одесский медицинский журнал. — 2007. — Т. 103, № 5. — С. 10-13.
3. Запорожан В. Н. Роль ренин-ангиотензиновой системы и цикла оксида азота в патогенезе гипертиреоидной почки / В. Н. Запорожан, С. И. Долломатов // Нефрология. — 2007. — Т. 11, № 1. — С. 92-99.
4. Запорожан В. Н. Функция почек белых крыс при введении тироксина в условиях предварительной блокады АПФ и оксида азота / В. Н. Запорожан, С. И. Долломатов // Авиакосмическая и экологическая медицина. — 2008. — Т. 42, № 2. — С. 58-61.
5. Пахмурный Б. А. О механизме действия сердечных гликозидов на функцию почек и водно-солевого обмена : автореф. дис. на соискание науч. степени д-ра мед. наук / Б. А. Пахмурный. — Новосибирск, 1969. — 29 с.
6. Реутов В. П. Цикл оксида азота в организме млекопитающих и нитритредуктазная активность гемсодержащих белков / В. П. Реутов, Е. Г. Соколова, Л. П. Каюшин // Вопросы ме-



дицинской химии. — 1994. — Т. 40, № 6. — С. 31-35.

7. Циклические превращения оксида азота в организме млекопитающих / В. П. Реутов, Е. Г. Сорокина, В. Е. Охотин, Н. С. Косицын. — М.: Наука, 1998. — 156 с.

8. *Endothelial* nitric oxide synthase plays an essential role in regulation of renal oxygen consumption by NO / S. Adler, H. Huang, K. E. Loke [et al.] // *Am. J. Physiol. Renal Physiol.* — 2001. — Vol. 280, N 5. — P. F838-F843.

9. *Andersen J. L.* Volume expansion during acute angiotensin II receptor (AT<sub>1</sub>) blockade and NOS inhibition in conscious dogs / J. L. Andersen, N. C. F. Sandgaard, P. Bie // *Am. J. Physiol. Regul. Integr. Comp. Physiol.* — 2002. — Vol. 282, N 4. — P. R1140-R1148.

10. *Berry C. E.* Xanthine oxidoreductase and cardiovascular disease: molecular mechanisms and pathophysiological implications / C. E. Berry, J. M. Hare // *J. Physiol.* — 2004. — Vol. 555, N 3. — P. 589-606.

11. *Boger R. H.* Asymmetric Dimethylarginine, an Endogenous Inhibitor of Nitric Oxide Synthase, Explains the "L-Arginine Paradox" and Acts as a Novel Cardiovascular Risk Factor / R. H. Boger // *J. Nutr.* — 2004. — Vol. 134, N 10. — P. 2842-2847.

12. *Hyperthyroidism* enhances endothelium-dependent relaxation in the rat renal artery / E. Bussemaker, R. Popp, B. Fisslthaler [et al.] // *Cardiovasc. Res.* — 2003. — Vol. 59, N 1. — P. 181-188.

13. *Asymmetrical* dimethylarginine plasma clearance persists after acute total nephrectomy in rats / K. A. Carello, S. E. Whitesall, M. C. Lloyd [et al.] // *Am. J. Physiol. Heart. Circ. Physiol.* — 2006. — Vol. 290, N 1. — P. H209-H216.

14. *Role* of EGF Receptor Activation in Angiotensin II-Induced Renal Epithelial Cell Hypertrophy / J. Chen, J.-K. Chen, E. G. Neilson, R. C. Harris // *J. Am. Soc. Nephrol.* — 2006. — Vol. 17. — P. 1615-1623.

15. *International Union of Pharmacology. XXIII.* The Angiotensin II Receptors / M. de Gasparo, K. J. Catt, T. Inagami [et al.] // *Pharmacol. Rev.* — 2000. — Vol. 52, N 3. — P. 415-472.

16. *Feraille E.* Sodium-Potassium-Adenosinetriphosphatase-Dependent Sodium Transport in the Kidney: Hormonal Control / E. Feraille, A. Doucet // *Physiol. Rev.* — 2001. — Vol. 81, N 1. — P. 345-418.

17. *Asymmetric* Dimethylarginine and Progression of Chronic Kidney Disease: The Mild to Moderate Kidney Disease Study / D. Fliser, F. Kronenberg, J. T. Kielstein [et al.] // *J. Am. Soc. Nephrol.* — 2005. — Vol. 16. — P. 2456-2461.

18. *Involvement* of renin-angiotensin system in the reduced pressure natriuresis response of hyperthyroid rats

/ J. Garcia-Estan, N. M. Atucha, T. Quesada, F. Vargas // *Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab.* — 1995. — Vol. 268, N 5. — P. E897-E901.

19. *Gladwin M. T.* NO Contest. Nitrite Versus S-Nitroso-Hemoglobin / M. T. Gladwin, A. N. Schechter // *Circulation Research.* — 2004. — Vol. 94. — P. 851-859.

20. *Godfrey M.* Renal handling of circulating nitrates in anesthetized dogs / M. Godfrey, D. S. Majid // *Am. J. Physiol. Renal. Physiol.* — 1998. — Vol. 275, N 1. — P. F68-F73.

21. *Goodfriend Th. L.* Angiotensin Receptors and Their Antagonists / Th. L. Goodfriend, M. E. Elliott, K. J. Catt // *New England Journal of Medicine.* — 1996. — Vol. 334, N 25. — P. 1649-1655.

22. *Hare J. M.* Uric Acid Predicts Clinical Outcomes in Heart Failure Insights Regarding the Role of Xanthine Oxidase and Uric Acid in Disease Pathophysiology / J. M. Hare, R. J. Johnson // *Circulation.* — 2003. — Vol. 107. — P. 1951-1962.

23. *NO inhibits* Na<sup>+</sup>-K<sup>+</sup>-2Cl<sup>-</sup>-cotransport via a cytochrome P-450-dependent pathway in renal epithelial cells (MMDD1) / H. He, T. Podymow, J. Zimpelmann, K. D. Burns // *Am. J. Physiol. Renal. Physiol.* — 2003. — Vol. 284, N 6. — P. F1235-F1244.

24. *Plasma* concentration of asymmetric dimethylarginine, an endogenous inhibitor of nitric oxide synthase, is elevated in hyperthyroid patients / C. Hermenegildo, P. Medina, M. Peiro [et al.] // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* — 2002. — Vol. 87, N 12. — P. 5636-5640.

25. *Herrera M.* Recent Advances in the Regulation of Nitric Oxide in the Kidney / M. Herrera, J. L. Garvin // *Hypertension.* — 2005. — Vol. 45. — P. 1062-1071.

26. *Hiranyachattada S.* Regulation of renal proximal fluid uptake by luminal and peritubular angiotensin II / S. Hiranyachattada, P. J. Harris // *J. Renin Angiotensin Aldosterone Syst.* — 2004. — Vol. 5, N 2. — P. 89-92.

27. *Differential* effects of thyroid hormone on renin secretion, content, and mRNA in juxtaglomerular cells / A. Ichihara, H. Kobori, Y. Miyashita [et al.] // *Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab.* — 1998. — Vol. 274, N 2. — P. E224-231.

28. *Transmural* pressure inhibits prorenin processing in juxtaglomerular cell / A. Ichihara, H. Suzuki, Y. Miyashita [et al.] // *Am. J. Physiol. Regul. Integr. Comp. Physiol.* — 1999. — Vol. 277, N 1. — P. R220-R228.

29. *Effects* of dietary salt changes on renal renin-angiotensin system in rats / C. Inger, M. Grima, C. Coquard [et al.] // *Am. J. Physiol. Renal. Physiol.* — 2002. — Vol. 283, N 5. — P. F995-F1002.

30. *Jin X.-H.* Renal Interstitial cGMP Mediates Natriuresis by Direct Tubule

Mechanism / X.-H. Jin, H. M. Siragy, R. M. Carey // *Hypertension.* — 2001. — Vol. 38. — P. 309-316.

31. *Angiotensin II* feedback is a regulator of renocortical renin, COX-2, and nNOS expression / M. C. Kammerl, W. Riechhammer, A. Kurtz, B. K. Kramer // *Am. J. Physiol. Regul. Integr. Comp. Physiol.* — 2002. — Vol. 282, N 6. — P. R1613-R1617.

32. *Thyroid* hormone stimulates renin synthesis in rats without involving the sympathetic nervous system / H. Kobori, A. Ichihara, H. Suzuki [et al.] // *Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab.* — 1997. — Vol. 272, N 2. — P. E227-E232.

33. *Mechanism* of hyperthyroidism-induced renal hypertrophy in rats / H. Kobori, A. Ichihara, Y. Miyashita [et al.] // *J. Endocrinol.* — 1998. — Vol. 159, N 1. — P. 9-14.

34. *Kobori H.* Thyroid Hormone Stimulates Renin Gene Expression Through the Thyroid Hormone Response Element / H. Kobori, M. Hayashi, T. Saruta // *Hypertension.* — 2001. — Vol. 37, N 1. — P. 99-104.

35. *Kurtz A.* Role of nitric oxide in the control of renin secretion / A. Kurtz, C. Wagner // *Am. J. Physiol. Renal. Physiol.* — 1998. — Vol. 275, N 6. — P. F849-F862.

36. *Plasma* nitrite rather than nitrate reflects regional endothelial nitric oxide synthase activity but lacks intrinsic vasodilator action / Th. Lauer, M. Preik, T. Rassaf [et al.] // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* — 2001. — Vol. 98, N 22. — P. 12814-12819.

37. *Characterization* of the Effects of Oxygen on Xanthine Oxidase-mediated Nitric Oxide Formation / H. Li, A. Samouilov, X. Liu, J. L. Zweier // *J. Biol. Chem.* — 2004. — Vol. 279, N 17. — P. 16939-16946.

38. *Liang M.* Production and functional roles of nitric oxide in the proximal tubule / M. Liang, F. G. Knox // *Am. J. Physiol. Regul. Integr. Comp. Physiol.* — 2000. — Vol. 278, N 5. — P. R1117-R1124.

39. *Distribution* of angiotensin AT<sub>1</sub> and AT<sub>2</sub> receptor subtypes in the rat kidney / N. Miyata, F. Park, X. F. Li, A. W. Cowley // *Am. J. Physiol. Renal. Physiol.* — 1999. — Vol. 277, N 3. — P. F437-F446.

40. *Nickenig G.* The AT<sub>1</sub>-Type Angiotensin Receptor in Oxidative Stress and Atherogenesis Part I: Oxidative Stress and Atherogenesis / G. Nickenig, D. G. Harrison // *Circulation.* — 2002. — Vol. 105. — P. 393-397.

41. *Elimination* of Asymmetric Dimethylarginine by the Kidney and the Liver: A Link to the Development of Multiple Organ Failure? / R. J. Nijveldt, M. P. C. Siroen, T. Teerlink, P. A. M. van Leeuwen // *J. Nutr.* — 2004. — Vol. 134, N 10. — P. 2848-2852.

42. *Nitrite-derived* nitric oxide formation following ischemia-reperfusion



injury in kidney / M. Okamoto, K. Tsuchiya, Y. Kanematsu [et al.] // *Am. J. Physiol. Renal. Physiol.* — 2005. — Vol. 288, N 1. — P. F182-F187.

43. *High-Salt Diet Increases Sensitivity to NO and eNOS Expression but not NO Production in THALs* / P. Ortiz, B. A. Stoos, N. J. Hong [et al.] // *Hypertension.* — 2003. — Vol. 41. — P. 682-687.

44. *Interaction of Angiotensin II and Nitric Oxide in Isolated Perfused Afferent Arterioles of Mice* / A. Patzak, R. Mrowka, E. Storch [et al.] // *J. Am. Soc. Nephrol.* — 2001. — Vol. 12. — P. 1122-1127.

45. *Uric acid and the state of the intrarenal renin-angiotensin system in humans* / T. S. Perlstein, O. Gumieniak, P. N. Hopkins [et al.] // *Kidney Int.* — 2004. — Vol. 66, N 4. — P. 1465-1470.

46. *Persson P. B. Nitric oxide in the kidney* / P. B. Persson // *Am. J. Physiol. Regulatory. Integrative Comp. Physiol.* — 2002. — Vol. 283, N 5. — P. R1005-1007.

47. *Mechanisms for macula densa cell release of rennin* / A. E. Persson, A. Ollerstam, R. Liu, R. Brown // *Acta Physiologica Scandinavica.* — 2004. — Vol. 181, N 4. — P. 471-474.

48. *Quan A. Endogenous angiotensin II modulates rat proximal tubule transport with acute changes in extracellular volume* / A. Quan, M. Baum // *Am. J. Physiol. Renal. Physiol.* — 1998. — Vol. 275, N 1. — P. F74-F78.

49. *Increased pressor sensitivity to chronic nitric oxide deficiency in hyperthyroid rats* / I. Rodriguez-Gomez, J. Sainz, R. Wangenstein [et al.] // *Hypertension.* — 2003. — Vol. 42, N 2. — P. 220-225.

50. *Effects of chronic inhibition of inducible nitric oxide synthase in hyperthyroid rats* / I. Rodriguez-Gomez, R. Wangenstein, J. M. Moreno [et al.] // *Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab.* — 2005. — Vol. 288, N 6. — P. E1252-1257.

51. *Schiffirin E. L. From bedside to bench to bedside: role of renin-angiotensin-aldosterone system in remodeling of resistance arteries in hypertension* / E. L. Schiffirin, R. M. Touyz // *Am. J. Physiol. Heart. Circ. Physiol.* — 2004. — Vol. 287, N 2. — P. H435-H446.

52. *Schnackenberg Ch. G. Role of Nitric Oxide in Modulating the Vasoconstrictor Actions of Angiotensin II in Preglomerular and Postglomerular Vessels in Dogs* / Ch. G. Schnackenberg, F. C. Wilkins, J. P. Granger // *Hypertension.* — 1995. — Vol. 26. — P. 1024-1029.

53. *Skott O. Renin* / O. Skott // *Am. J. Physiol. Regul. Integr. Comp. Physiol.* — 2002. — Vol. 282, N 4. — P. R937-R939.

54. *Asymmetric Dimethylarginine Produces Vascular Lesions in Endothelial Nitric Oxide Synthase-Deficient Mice: Involvement of Renin-Angiotensin System and Oxidative Stress* / O. Suda, M. Tsutsui, T. Morishita [et al.] // *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* — 2004. — Vol. 24, N 9. — P. 1682-1688.

55. *Impaired endothelium-dependent vasodilatation in subclinical hypothyroidism: beneficial effect of levothyroxine therapy* / S. Taddei, N. Caraccio, A. Viridis [et al.] // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* — 2003. — Vol. 88, N 8. — P. 3731-3737.

56. *Quercetin-dependent reduction of salivary nitrite to nitric oxide under acidic conditions and interaction between quercetin and ascorbic acid during the reduction* / U. Takahama, A. Yamamoto, S. Hirota, T. Oniki // *J. Agric. Food. Chem.* — 2003. — Vol. 51, N 20. — P. 6014-6020.

57. *Vallon V. Tubuloglomerular Feedback and the Control of Glomerular Filtration Rate* / V. Vallon // *News in Physiological Sciences.* — 2003. — Vol. 18, N 4. — P. 169-174.

58. *The Renin-Angiotensin System as a Risk Factor and Therapeutic Target for Cardiovascular and Renal Disease* / M. Volpe, C. Savoia, P. De Paolis [et al.] // *J. Am. Soc. Nephrol.* — 2002. — Vol. 13. — P. 173-178.

59. *Effects of chronic treatment with 7-nitroindazole in hyperthyroid rats* / R. Wangenstein, I. Rodriguez-Gomez, J. M. Moreno [et al.] // *Am. J. Physiol. Regulatory Integrative Comp. Physiol.* — 2006. — Vol. 291, N 5. — P. R1376-R1382.

60. *Angiotensin-induced defects in renal oxygenation: role of oxidative stress* / W. J. Welch, J. Blau, H. Xie [et al.] // *Am. J. Physiol. Heart. Circ. Physiol.* — 2005. — Vol. 288, N 1. — P. H22-H28.

61. *Yang J. Hepatocyte Growth Factor Gene Therapy and Angiotensin II Blockade Synergistically Attenuate Renal Interstitial Fibrosis in Mice* / J. Yang, C. Dai, Y. Liu // *J. Am. Soc. Nephrol.* — 2002. — Vol. 13. — P. 2464-2477.

62. *Pharmacodynamics of plasma nitrate/nitrite as an indication of nitric oxide formation in conscious dogs* / G. A. Zeballos, R. D. Bernstein, C. I. Thompson [et al.] // *Circulation.* — 1995. — Vol. 91. — P. 2982-2988.

УДК 612-092.9:616-002.5:575

М. М. Чеснокова, Ю. І. Бажора, Н. А. Левицька

## ПАТОГЕНЕТИЧНІ ОСОБЛИВОСТІ ВЗАЄМОДІЇ У СИСТЕМІ «ПАРАЗИТ — ХАЗЯЇН» ПРИ ІНФІКУВАННІ *M. TUBERCULOSIS* РОДИНИ BEIJING

Одеський державний медичний університет

У патогенезі туберкульозу найважливіше значення має комплексна взаємодія факторів зовнішнього середовища, вірулентності мікроорганізму та генетично зумовлених особливос-

тей імунної відповіді, що розвивається у відповідь на інфікування. Саме результат цієї взаємодії визначає наслідки інфікування — від спонтанного вилікування на ранньому етапі

інфекційного процесу без імунологічних і рентгенологічних слідів до розвитку тяжких форм туберкульозу (рис. 1).

Імунологічний контроль туберкульозної інфекції забезпе-

