

DOI: 10.1134/S0869813918120051

**ВЛИЯНИЕ БЛОКАДЫ СИНТЕЗА ПРОСТАГЛАНДИНОВ
НА НАТРИЙУРЕТИЧЕСКУЮ ФУНКЦИЮ ПОЧЕК КРЫС
СО СТРЕСС-ИНДУЦИРУЕМОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ
(ЛИНИЯ НИСАГ)**

© А. Д. Дубинина, Л. Н. Иванова

Институт цитологии и генетики СО РАН, Новосибирск, Россия
E-mail: dubinina_anastas@mail.ru

У гипертензивных крыс НИСАГ и нормотензивных крыс WAG исследована реакция почек на интрагастральное введение изо- (0.9 %) и гиперосмотического (2 %) растворов хлорида натрия. Установлено, что для крыс НИСАГ характерно более активное выведение жидкости и натрия в условиях введения данных растворов, при этом в основе различий реакции почек крыс НИСАГ и WAG на изо- и гиперосмотическую нагрузки лежат разные механизмы. Большая эффективность выведения изоосмотической нагрузки у крыс НИСАГ основана на значительном торможении реабсорбции натрия в почечных канальцах в процессе реализации барорецепторного рефлекса при сниженной базальной активности почечной ренин-ангиотензиновой системы, характерной для данной линии. При введении гиперосмотического раствора интенсивное выведение нагрузки крысами НИСАГ связано с более быстрым развитием реакции, по-видимому, благодаря активации секреции простагландинов в условиях гиперосмии, поскольку предварительное введение диклофенака, блокирующего их биосинтез, нивелирует межлинейные различия.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, линия крыс НИСАГ, преувеличенный натрийурез, простагландины.

Рос. физиол. журн. им. И. М. Сеченова. Т. 104. № 12. С. 1442—1455. 2018

A. D. Dubinina, L. N. Ivanova. EFFECTS OF BLOCKADE OF PROSTAGLANDIN PRODUCTION ON RENAL NATRIURETIC FUNCTION IN RATS WITH STRESS-INDUCED HYPERTENSION (ISIAH). The Federal Research Center Institute of Cytology and Genetics. The Siberian Branch of the RAS, Novosibirsk, Russia, e-mail: dubinina_anastas@mail.ru.

Renal responses of hypertensive ISIAH and normotensive WAG rats to intragastrically administered isosmotic (0.9 %) and hyperosmotic (2 %) sodium chloride were studied. It was found, that ISIAH rats are characterized by more active water and sodium excretion under these loadings, while different mechanisms underlie the differences in the response of the kidneys of the ISIAH and WAG rats to iso- and hyperosmotic solutions. The greater efficiency of isoosmotic solution excretion in ISIAH rats was related to significant inhibition of sodium reabsorption in the renal tubules during the baroreceptor reflex as a result of reduced basal activity of renal renin-angiotensin system. When hyperosmotic solution was administered, the excretion rate of the load by ISIAH rats was associated with a more rapid development of the reaction, apparently due to the activation

of prostaglandin secretion under hyperosmia, because the preliminary infusion of sodium diclofenac blocking their biosynthesis neutralized interstrain differences.

Key words: arterial hypertension, ISIAH rats, exaggerated natriuresis, prostaglandins.

RUSSIAN JOURNAL OF PHYSIOLOGY. V. 104. N 12. P. 1442—1455. 2018

Поддержание нормального уровня кровяного давления осуществляется сложной многоуровневой системой взаимосвязанных нейрогуморальных механизмов, и нарушение любого из звеньев данной системы может приводить к формированию артериальной гипертензии. Почки играют центральную роль в контроле артериального давления путем секреции вазоактивных веществ и регуляции периферического сосудистого тонуса, а также экскреции воды и солей [1, 2]. Согласно концепции А. С. Guyton [3, 4], развитие стойкой артериальной гипертензии является результатом нарушения натрийуретической функции почки и сдвига кривой соотношения артериальное давление/натрийурез. В то же время при стойкой гипертензии развиваются механизмы адаптации к высокому артериальному давлению, в том числе более выраженная натрийуретическая реакция («exaggerated natriuresis») в ответ на изменение объема циркулирующей крови или содержания натрия в организме [5–9]. По-видимому, такой «преувеличенный натрийурез» может быть результатом адаптивного изменения активности гормональных систем регуляции объема циркулирующей крови и ее состава. Вопрос о механизмах, лежащих в основе усиленной натрийуретической реакции при гипертензии, до настоящего времени остается предметом дискуссии.

В регуляцию функции почки и как следствие уровня артериального давления существенный вклад вносят локальные почечные факторы. К таким факторам относятся простагландины, синтезируемые в эндотелии сосудов почки, в эпителии толстого восходящего отдела петли Генле и собирательных трубок, а также в интерстициальных клетках мозгового вещества [10]. При отклонениях водно-солевого баланса эти факторы оказывают существенное влияние на функцию почек, обеспечивая нормальное кровоснабжение почки и адекватные изменения экскреции натрия и воды [11, 12].

Ранее нами было показано, что крысы с наследственной индуцированной стрессом артериальной гипертензией линии НИСАГ характеризуются более выраженной натрийуретической реакцией на пероральную изоосмотическую нагрузку раствором хлорида натрия по сравнению с нормотензивными крысами WAG [13]. Иммуногистохимические и молекулярные исследования показали, что в почке крыс данной линии снижена экспрессия мРНК и белка основного фермента биосинтеза простагландинов — циклооксигеназы 2-го типа (СОХ-2) [14, 15], что может свидетельствовать об изменении функциональной активности системы простагландинов в почке крыс НИСАГ.

Целью данной работы было оценить роль простагландинов в развитии натрийуретической реакции почки на функциональные солевые нагрузки, изменяющие объем внеклеточной жидкости и содержание в ней натрия, на крысах линии НИСАГ (модели гипертензии человека) в сравнении с нормотензивными крысами WAG.

МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Работа выполнена на крысах НИСАГ с наследственной индуцированной стрессом артериальной гипертензией и нормотензивных крысах WAG. Крыс содержали в пластмассовых клетках в стандартных условиях вивария конвен-

циональных животных ФИЦ Института цитологии и генетики СО РАН при свободном доступе к корму и воде. Все эксперименты проведены в соответствии с Правилами проведения работ с использованием экспериментальных животных (приложение к приказу Министерства здравоохранения № 755 от 12.08.1977) и международными рекомендациями по работе с экспериментальными животными (The UFAW Handbook on the Care and Management of Laboratory Animals, Eighth Edition, 2010).

Опыты проведены на неанестезированных 90-дневных самцах массой 270—330 г ($n = 7—8$ в каждой экспериментальной группе). В день эксперимента крыс помещали в индивидуальные клетки с решетчатым полом из металлической сетки для сбора проб мочи при спонтанном мочеотделении. Раствор диклофенака (25 мг/мл, Хемофарм А. Д., г. Вршац, Сербия), неселективного ингибитора циклооксигеназы 1-го и 2-го типов, разводили физиологическим раствором в соотношении 1 : 1 и вводили внутримышечно в дозе 5 мг/кг массы тела. Контрольным животным вводили физиологический раствор в объеме 0.4 мл/кг массы тела. Изоосмотическую (0.9%-ный раствор NaCl) и гиперосмотическую (2%-ный раствор NaCl) солевые нагрузки в объеме 5 % от массы тела вводили интрагастрально через зонд через 40 мин после введения диклофенака или физиологического раствора. Выделение мочи регистрировали при спонтанном мочеотделении в течение 4 ч после введения нагрузки. Пробы крови брали по окончании эксперимента после быстрой декапитации.

Для оценки реакции крыс на функциональную нагрузку использовали следующие показатели: диурез, скорость клубочковой фильтрации по очищению эндогенного креатинина, скорость экскреции натрия и экскретируемую фракцию натрия, эффективность выведения жидкости и натрия. Все параметры рассчитаны на 100 г массы тела. Концентрацию креатинина в пробах крови и мочи определяли по реакции Яффе на спектрофотометре (Biophotometer, Eppendorf, США), концентрацию натрия — на пламенном фотометре (Sherwood Flame Photometer 410, Великобритания).

Данные представлены в виде $m \pm SEM$ (среднее значение \pm стандартная ошибка среднего). Статистическую обработку данных осуществляли с помощью пакета программ Statistica 6.0 («StatSoft», США). Для оценки достоверности изменений изучаемых показателей использовали двухфакторный дисперсионный анализ (ANOVA; факторы: линия животных и введение препарата) и апостериорный критерий Дункана. Результаты считали значимыми при $p < 0.05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

При интрагастральной изоосмотической нагрузке 0.9%-ным раствором хлорида натрия интенсивность выведения жидкости и натрия у гипертензивных крыс НИСАГ была значительно выше по сравнению с нормотензивными крысами WAG (рис. 1). Объем жидкости и натрия, экскретированный крысами НИСАГ за 4 часа эксперимента, в 2—2.5 раза превышал показатели, зарегистрированные у крыс WAG. Анализ динамики экскреции натрия (рис. 2) показал, что натрийуретическая реакция у крыс НИСАГ на изоосмотическую нагрузку достигала своего максимума через 60—80 мин после введения нагрузки. У нормотензивных крыс реакция развивалась медленнее и максимальная скорость выведения натрия не достигала таких высоких значений, как у крыс НИСАГ. Скорость мочеотделения определялась интенсивностью

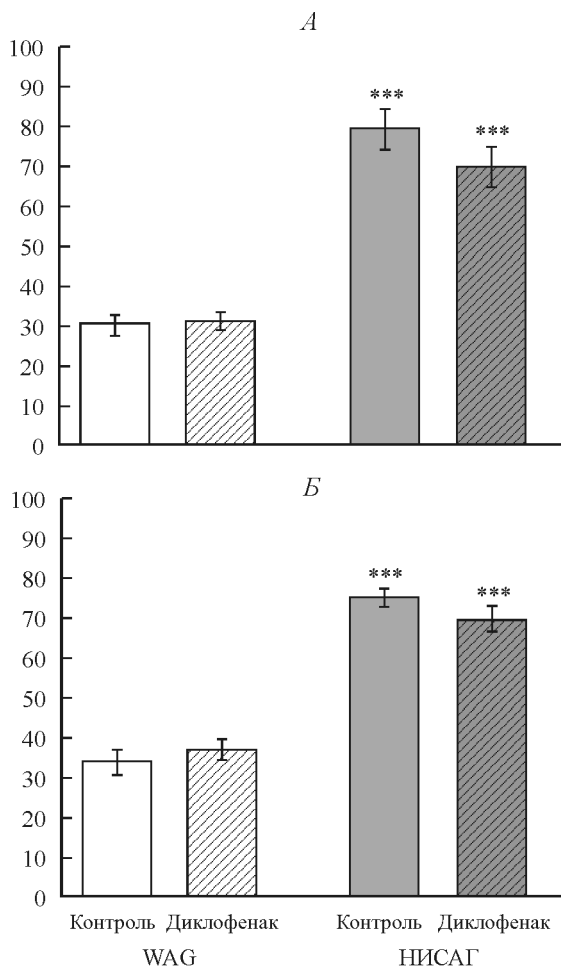


Рис. 1. Влияние блокады синтеза простагландинов диклофенаком на выведение жидкости (А) и натрия (Б) за 4 ч у крыс WAG и НИСАГ в условиях введения изотонического раствора хлорида натрия (0.9%-ный раствор).

Межлинейные различия: *** $p < 0.01$; А — выведение жидкости, % от введенной нагрузки; Б — выведение натрия, % от введенного количества.

выведения натрия, поскольку у крыс обеих линий выявлена тесная корреляция между этими показателями ($R = 0.94$ для крыс WAG, $R = 0.71$ для крыс НИСАГ, $p < 0.001$), а динамика экскреции натрия и жидкости имеет сходные черты (данные не приведены). Межлинейные различия натрийуретической и диуретической реакции на изотоническую нагрузку были обусловлены более выраженным торможением реабсорбции натрия в почечных канальцах гипертензивных крыс, но не прессорным эффектом, о чем свидетельствует отсутствие достоверных различий скорости клубочковой фильтрации на максимуме диуретической реакции у крыс исследуемых линий при более высокой экскретируемой фракции натрия у крыс НИСАГ, отражающей канальцевые процессы реабсорбции натрия (табл. 1). Введение диклофенака, неселективно блокирующего циклооксигеназу 1-го и 2-го типа и соответственно синтез простагландинов, не оказало существенного влияния ни на эффектив-

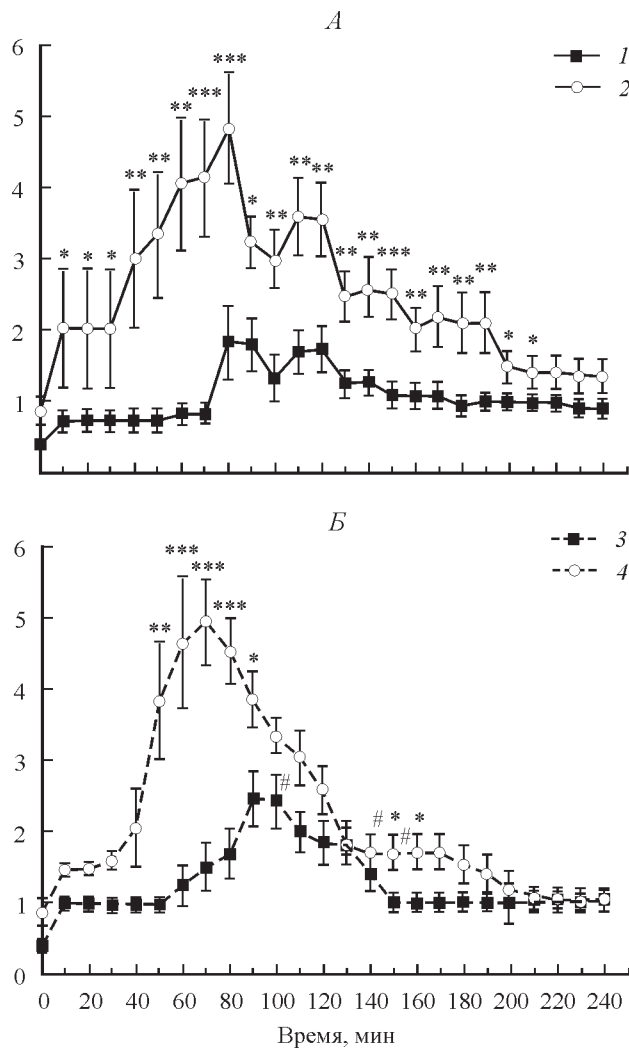


Рис. 2. Влияние блокады синтеза простагландинов диклофенаком на динамику экскреции натрия у крыс WAG и НИСАГ в условиях введения изотонического раствора хлорида натрия (0.9%-ный раствор).

Межгрупповые различия: * $p < 0.05$, ** $p < 0.01$, *** $p < 0.001$. Различия с контролем: # $p < 0.05$, ## $p < 0.01$, ### $p < 0.001$. 1 — WAG, контроль; 2 — НИСАГ, контроль; 3 — WAG, диклофенак; 4 — НИСАГ, диклофенак.

ность выведения нагрузки (рис. 1), ни на динамику натрийуреза у крыс обеих линий (рис. 2). При этом скорость мочеотделения, как и в контрольных группах, положительно коррелировала с экскрецией натрия у крыс обеих линий ($R = 0.95$ для крыс WAG, $R = 0.76$ для крыс НИСАГ, $p < 0.001$).

При введении гипертонического (2%-ного) раствора хлорида натрия у нормотензивных крыс WAG эффективность экскреции жидкости и натрия за 4 ч при введении гипертонического (2%-ного) раствора хлорида натрия была значительно выше, чем при введении изотонического раствора (рис. 3). У крыс НИСАГ этот показатель не отличался от значений, характерных для изотонического

Таблица 1
 Параметры почечных функций у крыс WAG и НИСАГ на максимуме диуретической реакции
 после введения 0,9%-ного и 2%-ного растворов хлорида натрия

Показатель	Линия крыс	0,9%-ный раствор NaCl			2%-ный раствор NaCl		
		1	2	3	1	2	3
		Диурез, мкл /мин	2.54 ± 0.30 6.87 ± 1.44	15.1 ± 3.02# 51.50 ± 6.04***, ###	13.95 ± 2.29# 36.67 ± 6.13***, ###	2.64 ± 0.29 3.39 ± 0.59	34.77 ± 1.72### 38.92 ± 5.33###
Скорость клубочковой фильтрации, мл/мин	0.39 ± 0.02 0.45 ± 0.05	0.90 ± 0.11### 0.77 ± 0.09##	0.66 ± 0.04## 0.77 ± 0.04##	0.37 ± 0.04 0.39 ± 0.05	0.82 ± 0.04## 0.97 ± 0.13###	0.90 ± 0.07### 0.75 ± 0.05##	
Экскретируемая фракция натрия, %	0.88 ± 0.02 1.55 ± 0.30	2.35 ± 0.26# 7.14 ± 0.74***, ###	3.29 ± 0.44### 5.31 ± 0.84***, ###	0.77 ± 0.14 1.17 ± 0.11	9.80 ± 0.37### 10.10 ± 0.43###	8.57 ± 0.56### 10.48 ± 0.67###	
Экскреция натрия, мкмоль/мин	0.38 ± 0.02 0.84 ± 0.20	2.42 ± 0.41### 5.92 ± 0.63***, ###	2.51 ± 0.40### 4.47 ± 0.57***, ###	0.32 ± 0.09 0.48 ± 0.05	9.13 ± 0.51### 11.08 ± 1.55###	8.56 ± 0.55### 8.71 ± 0.60###	

Примечание. 1 — базальные значения, 2 — на фоне введения физиологического раствора, 3 — на фоне инъекции диклофенака. Вес параметры рассчитаны на 100 г массы тела. Межлинейные различия: ** $p < 0.01$, *** $p < 0.001$. Различия с контролем: # $p < 0.05$, ## $p < 0.01$, ### $p < 0.001$.

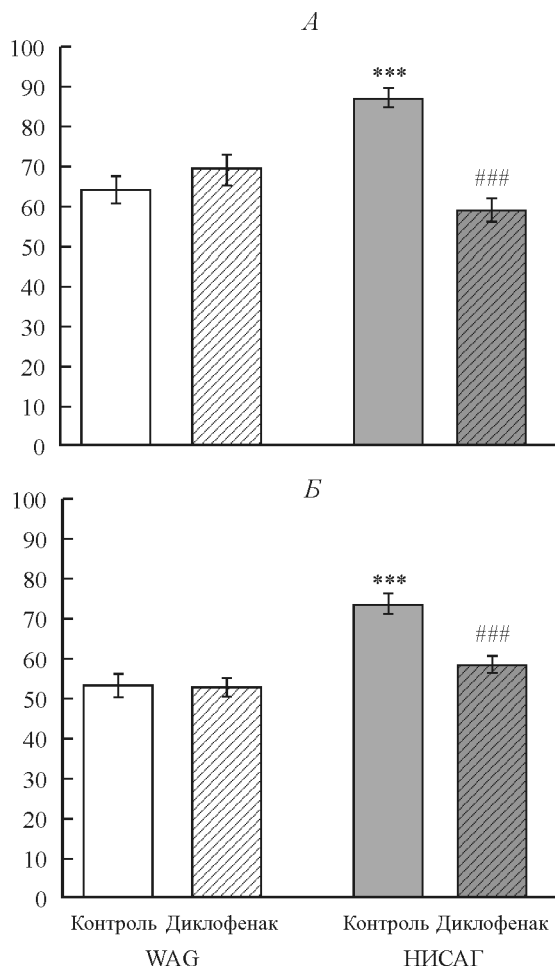


Рис. 3. Влияние блокады синтеза простагландинов диклофенаком на выведение жидкости (А) и натрия (Б) за 4 часа у крыс WAG и НИСАГ в условиях введения гиперосмотического раствора хлорида натрия (2%-ный раствор).

Межлинейные различия: *** $p < 0.001$. Различия с контролем: ### $p < 0.001$. А, Б — см. подпись к рис. 1.

ческой нагрузки, но тем не менее был выше, чем у крыс WAG (рис. 3). Межлинейные различия эффективности выведения нагрузки за 4 ч эксперимента были обусловлены более быстрым развитием натрийуретической реакции у крыс НИСАГ (рис. 4), у которых экскреция натрия достигала максимального значения уже к концу первого часа и затем поддерживалась на этом уровне в течение 60—80 мин. У крыс WAG в течение первых 60 мин наблюдалось лишь небольшое увеличение натрийуреза, и только затем экскреция натрия значительно повышалась, достигая максимального значения на 90—100-й минуте, далее динамика натрийуреза не различалась у крыс гипертензивной и нормотензивной линий. Величина диуреза, как и в предыдущих сериях, тесно коррелировала с экскрецией натрия у крыс обеих исследуемых линий ($R = 0.99$ для крыс WAG, $R = 0.99$ для крыс НИСАГ, $p < 0.001$). На максимуме диуретической реакции параметры почечных функций не различались у крыс WAG и НИСАГ (табл. 1). Однако на 60-й минуте после введе-

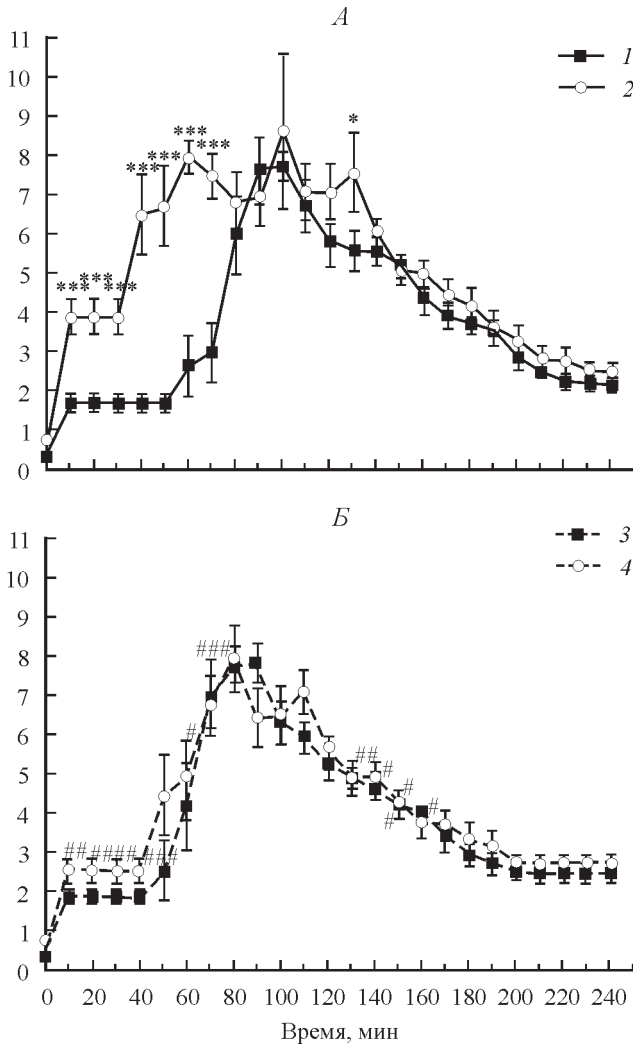


Рис. 4. Влияние блокады синтеза простагландинов диклофенаком на динамику экскреции натрия у крыс WAG и НИСАГ в условиях введения гипертонического раствора хлорида натрия (2%-ный раствор).

Межлинейные различия: * $p < 0.05$, *** $p < 0.001$. Различия с контролем: # $p < 0.05$, ### $p < 0.01$, #### $p < 0.001$. 1 — WAG, контроль; 2 — НИСАГ, контроль; 3 — WAG, диклофенак; 4 — НИСАГ, диклофенак.

ния нагрузки, когда наблюдались максимальные расхождения показателей натрийуреза, различия скорости выведения натрия были обусловлены более интенсивным торможением канальцевой реабсорбции натрия у гипертонических крыс, а также приростом уровня клубочковой фильтрации (табл. 2). Введение диклофенака нивелировало межлинейные различия эффективности выведения жидкости и натрия в условиях гипертонической нагрузки, а также динамики натрийуреза благодаря снижению этих показателей у крыс НИСАГ в начальный период реакции до уровня, зарегистрированного у нормотонических крыс WAG (рис. 3, 4). Усиление скорости мочеотделения, как и в предыдущих сериях, зависело от уменьшения реабсорбции Na, о чем свидетельст-

Таблица 2

Параметры почечных функций у крыс WAG и НИСАГ через 60 мин после введения гипертонической нагрузки

Показатель	Линия крыс	1	2	3
Диурез, мкл /мин	WAG НИСАГ	2.64 ± 0.29 3.39 ± 0.59	9.17 ± 2.66 27.53 ± 1.22***, ###	18.44 ± 4.86### 16.63 ± 3.51##
Скорость клубочковой фильтрации, мл/мин	WAG НИСАГ	0.37 ± 0.04 0.39 ± 0.05	0.51 ± 0.06 0.61 ± 0.02##	0.62 ± 0.07## 0.45 ± 0.04*
Экскретируемая фракция натрия, %	WAG НИСАГ	0.77 ± 0.14 1.17 ± 0.11	3.67 ± 0.63## 10.25 ± 0.52***, ###	4.83 ± 0.92### 8.03 ± 1.34***, ###
Экскреция натрия, мкмоль/мин	WAG НИСАГ	0.32 ± 0.09 0.48 ± 0.05	2.62 ± 0.76# 7.96 ± 0.40***, ###	4.16 ± 1.12### 4.81 ± 1.02###

Примечание. 1 — базальные значения, 2 — на фоне введения физиологического раствора, 3 — на фоне инъекции диклофенака. Все параметры рассчитаны на 100 г массы тела. Межлинейные различия: * $p < 0.05$, ** $p < 0.01$, *** $p < 0.001$. Различия с контролем: # $p < 0.05$, ## $p < 0.01$, ### $p < 0.001$.

вует тесная корреляция экскреции натрия с диурезом ($R = 0.97$ для крыс WAG, $R = 0.97$ для крыс НИСАГ, $p < 0.001$). По-видимому, эффект диклофенака у гипертензивных крыс, главным образом, был обусловлен отсутствием прироста скорости клубочковой фильтрации при гиперосмотической нагрузке, а также небольшим, хотя недостоверным, снижением величины экскретируемой фракции натрия при введении препарата.

ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

В настоящем исследовании выявлена высокая эффективность выведения изоосмотической (0.9 %) и гиперосмотической (2 %) нагрузок раствором хлорида натрия у гипертензивных крыс НИСАГ по сравнению с нормотензивными крысами WAG. Ранее усиленная натрийуретическая реакция на солевые нагрузки была обнаружена у больных эссенциальной гипертонией [5, 8, 16], у спонтанно гипертензивных крыс SHR [6, 7, 9], а также у крыс НИСАГ [13]. В данной работе установлено, что в основе различий реакции почек крыс НИСАГ и WAG на изоосмотическую и гиперосмотическую нагрузки лежат разные механизмы. В условиях увеличения объема внеклеточной жидкости, вызванного введением в желудок изоосмотического 0.9%-ного раствора хлорида натрия, у гипертензивных крыс НИСАГ более выраженная по сравнению с крысами WAG натрийуретическая реакция обусловлена интенсивным торможением канальцевой реабсорбции натрия и увеличением его экскретируемой фракции (табл. 1). В то же время эффективное выведение натрия и жидкости крысами НИСАГ при нагрузке 2%-ным раствором хлорида натрия, изменяющей не только объем внеклеточной жидкости, но и ее осмолярность, связано с более высокой скоростью развития реакции у гипертензивных крыс вследствие резкого

нарастания скорости клубочковой фильтрации и увеличения экскретируемой фракции натрия (табл. 1, 2; рис. 4).

Известно, что наряду с нейроэндокринными механизмами значительный вклад в поддержание водно-электролитного гомеостаза и регуляцию функции почек вносят локальные почечные факторы [4]. К таким факторам относятся простагландины, которые в норме не оказывают существенного влияния на функцию почек, но при сдвигах водно-солевого баланса способствуют поддержанию нормального кровоснабжения почки и осуществляют регуляцию ее экскреторной функции [10]. В условиях низкосолевой диеты в результате увеличения экспрессии индуцибельной циклооксигеназы СОХ-2 в корковом веществе почки в области плотного пятна повышается продукция простагландина E₂, который стимулирует секрецию ренина и соответственно реабсорбцию натрия в канальцах [17, 18]. При увеличении потребления соли с пищей, напротив, продукция простагландинов повышается в мозговом веществе почек, где они вызывают вазодилатацию сосудов и ограничивают антидиуретическое и антинатрийуретическое действие вазопрессина [19–21]. Введение диклофенака натрия, неселективного ингибитора продукции простагландинов, приводит к уменьшению диуретической и натрийуретической реакций почек крыс на водную нагрузку, а также на введение осмотического диуретика или блокатора Na,K,2Cl-котранспортера, а на фоне дегидратации диклофенак натрия усугубляет антидиурез [22].

В серии экспериментов с изоосмотической нагрузкой блокада синтеза простагландинов диклофенаком не оказала существенного влияния на развитие натрийуретической реакции у крыс НИСАГ и WAG. Возможно, отсутствие эффекта диклофенака связано с подавлением продукции простагландинов в процессе реализации реакции на солевую нагрузку. В экспериментальных и клинических исследованиях установлено, что увеличение экскреции натрия в ответ на солевые нагрузки не всегда сопровождается увеличением артериального давления [5, 23–30] и, напротив, может быть ассоциировано с его небольшим, но достоверным снижением [5]. Поэтому предполагается, что натрийуретическую реакцию на изоосмотическую нагрузку инициирует не изменение кровяного давления, а увеличение объема внеклеточной жидкости. В результате увеличения сердечного выброса при повышении объема крови снижается активность барорецепторов высокого давления в области каротидного синуса, а активность барорецепторов низкого давления в правом предсердии и крупных венах (нижней и верхней полых венах, легочной вене), напротив, повышается вследствие увеличения венозного возврата [31]. Данные изменения активности барорецепторов приводят к рефлекторному снижению симпатической стимуляции реабсорбции натрия и секреции ренина [32–35]. Более того, при увеличении скорости клубочковой фильтрации, которое наблюдается при введении нагрузки, повышается фильтрационная нагрузка канальцев нефрона и, по-видимому, доставка натрия к области плотного пятна, что является стимулом для снижения активности СОХ-2 и, как следствие, продукции простагландина E₂ в клетках плотного пятна, а также торможения секреции ренина юкстагломерулярными клетками [18]. Поскольку ренин-ангиотензиновая система является ключевым звеном в регуляции реабсорбции натрия почкой, снижение ее активности в условиях изоосмотической нагрузки, по-видимому, является основным фактором, обеспечивающим развитие натрийуретической реакции. Крысы линии НИСАГ характеризуются сниженной активностью данной системы уже в базальных условиях. У интактных взрослых крыс НИСАГ активность ренина в плазме крови существенно не отличается от контрольных крыс WAG [14, 15, 36]. Тем не менее в почке экспрес-

сия генов, кодирующих основные компоненты ренин-ангиотензиновой системы (ренина, ангиотензина, ангиотензин-превращающего фермента-2), снижена у крыс НИСАГ по сравнению с нормотензивным контролем [14, 15]. Иммуногистохимические и молекулярные исследования также выявили у крыс НИСАГ сниженную экспрессию мРНК и белка СОХ-2 в ткани почек [14, 15]. Все эти данные свидетельствуют о редуцированной активности внутрипочечной ренин-ангиотензиновой системы у крыс НИСАГ, что создает условия для более быстрого и выраженного подавления ее функции при увеличении объема внеклеточной жидкости в условиях изоосмотической нагрузки, снижения реабсорбции натрия в почечных канальцах и реализации рефлекса с барорецепторных кардиопульмональных зон. При этом простагландины, по-видимому, не вовлечены в данную реакцию, поскольку введение диклофенака не оказало существенного влияния на развитие реакции ни у нормотензивных, ни у гипертензивных крыс.

Введение гиперосмотической солевой нагрузки сопровождается значительно более выраженным сдвигом водно-электролитного баланса, что отражает тот факт, что у нормотензивных крыс WAG прирост скорости экскреции натрия в условиях гиперосмотической нагрузки имеет большую амплитуду, чем при нагрузке изоосмотическим раствором. Гипернатриемия, развивающаяся при такой нагрузке, вызывает не только увеличение объема циркулирующей крови, но и гиперосмию, которая запускает цепь реакций, направленных на восстановление нормальной осмолярности внеклеточной жидкости. Центральным звеном в этой цепи является гормон нейрогипофиза вазопрессин, секрецию которого стимулирует увеличение осмолярности плазмы крови [37]. Эффекты вазопрессина на ткани-мишени опосредованы активацией рецепторов: V1a, V1b и V2 [37–39]. Вазопрессин оказывает антидиуретическое действие, стимулируя встраивание аквапоринов-2 из везикул в апикальную мембрану главных клеток собирательных трубок, а также повышая экспрессию аквапоринов-2, 3 и 4 в данных клетках [40]. Помимо повышения водной проницаемости эпителия собирательных трубок вазопрессин стимулирует транспорт мочевины в эпителии собирательных трубок внутреннего мозгового вещества [41], а также транспорт натрия в толстом восходящем отделе петли Генле, дистальном извитом канальце и собирательных трубках коркового и наружного мозгового вещества [42, 43], что обеспечивает повышение осмолярности интерстициальной жидкости мозгового вещества и эффективности осмотического концентрирования. Антидиуретическое и антинатрийуретическое действие вазопрессина реализуются при стимуляции V2-рецепторов, в то время как при активации V1a-рецепторов, напротив, проявляются натрийуретический и прессорный эффекты данного гормона [38, 44–46]. Баланс между эффектами активации V2- и V1a-рецепторов на реабсорбцию воды и натрия в почечных канальцах, а также на артериальное давление зависит от аффинности данных рецепторов к вазопрессину. В пределах физиологических концентраций вазопрессин оказывает антидиуретическое и антинатрийуретическое действие, активируя V2-рецепторы. Однако при дегидратации или гиперосмии, вызванной введением солевых нагрузок, когда уровень вазопрессина в крови достигает более высоких значений, наблюдается активация V1a рецепторов, которая поддерживает минимальную для выведения продуктов метаболизма скорость мочеотделения, ограничивая V2-зависимый антидиурез, и обеспечивает выведение солей [45, 46]. Фармакологическая блокада V1a-рецепторов подавляет натрийуретическую реакцию, развивающуюся в ответ на внутрибрюшинное введение гипертонического раствора NaCl [46]. Мы полагаем, что в условиях нашего эксперимента при введении

2%-ного раствора хлорида натрия уровень вазопрессина в крови достигает порогового значения для активации V1a-рецепторов и проявления его натрийуретического действия.

Посредством V1a-рецепторов вазопрессин стимулирует в почке синтез простагландина E2 в интерстициальных клетках медуллярной зоны почки [41, 47]. Простагландин E2 в мозговом веществе почки повышает медуллярный кровоток, вызывая дилатацию vasa recta, что способствует вымыванию осмотического градиента, а также торможению реабсорбции натрия в собирательных трубках [10]. В коре почки активация синтеза простагландина сопровождается вазодилатацией, нарастанием почечного кровотока и скорости клубочковой фильтрации [2]. Комплекс этих событий, по-видимому, наиболее выражен у гипертензивных крыс НИСАГ, поскольку блокада синтеза простагландинов диклофенаком не отразилась на экскреции натрия и жидкости у крыс WAG при солевой нагрузке, однако существенно изменила динамику выведения натрия и жидкости у крыс НИСАГ, нивелируя межлинейные различия эффективности выведения нагрузки, зарегистрированные ранее. Этот эффект определялся главным образом снижением скорости клубочковой фильтрации, однако снижение реабсорбции натрия также способствовало исчезновению различий в реакции на гиперосмотическую нагрузку.

Таким образом, для крыс гипертензивной линии НИСАГ характерно более эффективное выведение солевых нагрузок почками по сравнению с нормотензивными крысами WAG. В условиях изосмотической нагрузки межлинейные различия обусловлены более выраженным торможением реабсорбции натрия в почечных канальцах у гипертензивных крыс, в то время как в случае гиперосмотической нагрузки показатели почечных функций одинаковы у крыс исследуемых линий на максимуме реакции, но у крыс НИСАГ нарастание экскреции жидкости и натрия происходит значительно быстрее. Различия скорости развития реакции на гиперосмотическую нагрузку у гипертензивных и нормотензивных крыс, по-видимому, связаны с активацией системы простагландинов в условиях гиперосмии у крыс НИСАГ, поскольку введение диклофенака нивелирует эти различия.

Работа выполнена при поддержке бюджетного проекта № 0324-2018-0016 и проекта РФФИ № 16-04-00763.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- [1] *Bie P., Evans R. G.* Normotension, hypertension and body fluid regulation: brain and kidney. *Acta. Physiol.* 219(1): 288—304. 2017.
- [2] *Wadei H. M., Textor S. C.* The role of the kidney in regulating arterial blood pressure. *Nat. Rev. Nephrol.* 8(10): 602—609. 2012.
- [3] *Guyton A. C.* Abnormal renal function and autoregulation in essential hypertension. *Hypertension.* 18(5 Suppl.): III49—III53. 1991.
- [4] *Hall J. E., Granger J. P., do Carmo J. M., da Silva A. A., Dubinjon J., George E., Hamza S., Speed J., Hall M. E.* Hypertension: physiology and pathophysiology. *Compr. Physiol.* 2(4): 2393—2442. 2012.
- [5] *Andersen L. J., Andersen J. L., Pump B., Bie P.* Natriuresis induced by mild hypernatremia in humans. *Am. J. Physiol. Regul. Integr. Comp Physiol.* 282(6): R1754—R1761. 2002.
- [6] *DiBona G. F., Sawin L. L.* Exaggerated natriuresis in experimental hypertension. *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.* 182 (1): 43—51. 1986.
- [7] *Ivanova L. N., Melidi N. N., Merjeyevskaya V. M. Sterental L. S., Zolotova V. F.* The response to water-salt loading: sodium metabolism in spontaneously hypertensive rats. *Biomed. Biochim. Acta.* 46 (12): 993—997. 1987.

- [8] *Molstrom S., Larsen N. H., Simonsen J. A., Washington R., Bie P.* Normotensive sodium loading in normal man: regulation of renin secretion during beta-receptor blockade. *Am. J. Physiol. Regul. Integr. Comp. Physiol.* 296(2): R436—R445. 2009.
- [9] *Willis L. R.* Arterial pressure and exaggerated natriuresis in spontaneously hypertensive rats. *Hypertension.* 3 : 386—394. 1981.
- [10] *Hao C. M., Breyer M. D.* Physiological regulation of prostaglandins in the kidney. *Annu. Rev. Physiol.* 70: 357—377. 2008.
- [11] *Harris R. C.* COX-2 and the kidney. *J. Cardiovasc. Pharmacol.* 47 (Suppl. 1): S37—S42. 2006.
- [12] *Whelton A.* Renal and related cardiovascular effects of conventional and COX-2-specific NSAIDs and non-NSAID analgesics. *Am. J. Ther.* 7(2): 63—74. 2000.
- [13] *Дубинина А. Д., Низомов С. А., Маркель А. Л., Иванова Л. Н.* Особенности реакции почки крыс со стресс-индуцируемой гипертензией (линия НИСАГ) на изоосмотическую нагрузку хлоридом натрия. *Рос. физиол. журн. им. И. М. Сеченова.* 102(1): 56—66. 2016. [*Dubinina A. D., Nizomov S. A., Markel A. L., Ivanova L. N.* Renal response of rats with stress-induced hypertension (ISIAH) to isotonic saline load by sodium chloride. *Russ. J. Physiol.* 102(1): 56—66. 2016. (In Russ.)].
- [14] *Федосеева Л. А., Рязанова М. А., Антонов Е. В., Дымшиц Г. М., Маркель А. Л.* Экспрессия генов рениновой системы почки и сердца у гипертензивных крыс линии НИСАГ. *Биомед. химия.* 57(4): 410—419. 2011. [*Fedosееva L. A., Riazanovа M. A., Antonov E. V., Dymshits G. M., Markel A. L.* Renin-angiotensin system gene expression in the kidney and in the heart in hypertensive ISIAH rats. *Biomed Khim.* 57(4): 410—419. 2011. (In Russ.)].
- [15] *Amstislavsky S., Welker P., Fruhauf J.-H., Maslova L., Ivanova L., Jensen B., Markel A. L., Bachmann S.* Renal and endocrine changes in rats with inherited stress-induced arterial hypertension (ISIAH). *Histochem. Cell. Biol.* 125(6): 651—659. 2006.
- [16] *Damkjaer M., Jensen P. H., Schwammle V., Sprenger R. R., Jacobsen I. A., Jensen O. N., Bie P.* Selective renal vasoconstriction, exaggerated natriuresis and excretion rates of exosomal proteins in essential hypertension. *Acta Physiol. (Oxf).* 212(1): 106—118. 2014.
- [17] *Friis U. G., Stubbe J., Uhrenholt T. R., Svenningsen P., Nusing R. M., Skott O., Jensen B. L.* Prostaglandin E2 EP2 and EP4 receptor activation mediates cAMP-dependent hyperpolarization and exocytosis of renin in juxtaglomerular cells. *Am. J. Physiol. Renal Physiol.* 289(5): F989—F997. 2005.
- [18] *Peti-Peterdi J., Komlosi P., Fuson A. L.* Luminal NaCl delivery regulates basolateral PGE2 release from macula densa cells. *J. Clin. Invest.* 112(1): 76—82. 2003.
- [19] *Chen J., Zhao M., He W., Milne G. L., Howard J. R., Morrow J., Hebert R. L., Breyer R. M., Chen J., Hao C. M.* Increased dietary NaCl induces renal medullary PGE2 production and natriuresis via the EP2 receptor. *Am. J. Physiol. Renal Physiol.* 295(3): F818—F825. 2008.
- [20] *Yang T., Singh I., Pham H., Sun D., Smart A., Schnermann J. B., Briggs J. P.* Regulation of cyclooxygenase expression in the kidney by dietary salt intake. *Am. J. Physiol.* 274(3, pt 2): F481—F489. 1998.
- [21] *Ye W., Zhang H., Hillas E., Kohan D. E., Miller R. L., Nelson R. D., Honeggar M., Yang T.* Expression and function of COX isoforms in renal medulla: evidence for regulation of salt sensitivity and blood pressure. *Am. J. Physiol. Renal. Physiol.* 290(2): F542—F549. 2006.
- [22] *Боголепова А. Е., Шахматова Е. И.* Исследование роли простагландина E [2] в регуляции мочеобразования при салурезе, водном и осмотическом диурезах у крыс. *Рос. физиол. журн. им. И. М. Сеченова.* 90 (11): 1411—1416. 2004. [*Bogolepova A. E., Shakhmatova E. I.* Role of prostaglandin E2 in regulation of urine excretion in saluresis, water and osmotic diuresis in rat. *Russ. J. Physiol.* 90 (11): 1411—1416. 2004. (In Russ.)].
- [23] *Andersen J. L., Andersen L. J., Sandgaard N. C., Bie P.* Volume expansion natriuresis during servo control of systemic blood pressure in conscious dogs. *Am. J. Physiol. Regul. Integr. Comp. Physiol.* 278(1): R19—R27. 2000.
- [24] *Andersen L. J., Jensen T. U., Bestle M. H., Bie P.* Isotonic and hypertonic sodium loading in supine humans. *Acta Physiol. Scand.* 166(1): 23—30. 1999.
- [25] *Andersen L. J., Norsk P., Johansen L. B., Christensen P., Engstrom T., Bie P.* Osmoregulatory control of renal sodium excretion after sodium loading in humans. *Am. J. Physiol.* 275(6): R1833—R1842. 1998.
- [26] *Bie P.* Blood volume, blood pressure and total body sodium: internal signalling and output control. *Acta Physiol.* 195(1): 187—196. 2009.
- [27] *Kjolby M., Bie P.* Chronic activation of plasma renin is log-linearly related to dietary sodium and eliminates natriuresis in response to a pulse change in total body sodium. *Am. J. Physiol. Regul. Integr. Comp. Physiol.* 294 : R17—R25. 2008.

[28] Kjolby M. J., Kompanowska-Jeziarska E., Wamberg S., Bie P. Effects of sodium intake on plasma potassium and renin angiotensin aldosterone system in conscious dogs. *Acta Physiol. Scand.* 184 : 225—234. 2005.

[29] Rasmussen M. S., Simonsen J. A., Sandgaard N. C., Høilund-Carlsen P. F., Bie P. Mechanisms of acute natriuresis in normal humans on low sodium diet. *J. Physiol.* 546 (Pt 2): 591—603. 2003.

[30] Simonsen J. A., Rasmussen M. S., Vach W., Høilund-Carlsen P. F., Bie P. Exaggerated natriuresis during clamping of systemic NO supply in healthy young men. *Clin. Sci. (Lond.)*. 122 : 63—73. 2012.

[31] Johns E. J., Kopp U. C., DiBona G. F. Neural control of renal function. *Compr. Physiol.* 1(2): 731—767. 2011.

[32] DiBona G. F., Johns E. J. A study of the role of renal nerves in the renal responses to 60 degree head-up tilt in the anaesthetized dog. *J. Physiol.* 299 : 117—126. 1980.

[33] Linden R. J., Mary D. A., Weatherill D. The nature of the atrial receptors responsible for a reflex decrease in activity in renal nerves in the dog. *J. Physiol.* 300: 31—40. 1980.

[34] Miki K., Hayashida Y., Sagawa S., Shiraki K. Renal sympathetic nerve activity and natriuresis during water immersion in conscious dogs. *Am. J. Physiol. Regul. Integr. Comp. Physiol.* 256 : R299—R305. 1989.

[35] Miki K., Hayashida Y., Shiraki K. Role of cardiac-renal neural reflex in regulating sodium excretion during water immersion in conscious dogs. *J. Physiol.* 545 : 305—312. 2002.

[36] Дубинина А. Д., Антонов Е. В., Федосеева Л. А., Пивоварова Е. Н., Маркель А. Л., Иванова Л. Н. Ренин-ангиотензин-альдостероновая система у крыс линии НИСАГ (ISIAH) со стресс-индуцированной артериальной гипертензией. Вавиловский журн. генетики и селекции. 20(6): 954—958. 2017. [Dubinina A. D., Antonov E. V., Fedoseeva L. A., Pivovarova E. N., Markel A. L., Ivanova L. N. Renin-angiotensin-aldosterone system in ISIAH rats with stress-induced arterial hypertension. *Vavilov J. Genetics Breeding*. 20(6): 954—958. 2017. (In Russ.)].

[37] Koshimizu T. A., Nakamura K., Egashira N., Hiroyama M., Nonoguchi H., Tanoue A. Vasopressin V1a and V1b receptors: from molecules to physiological systems. *Physiol. Rev.* 92(4): 1813—1864. 2012.

[38] Bankir L. Antidiuretic action of vasopressin: quantitative aspects and interaction between V1a and V2 receptor-mediated effects. *Cardiovasc. Res.* 51(3): 372—390. 2001.

[39] Verbalis J. G. Vasopressin V2 receptor antagonists. *J. Mol. Endocrinol.* 29(1): 1—9. 2002.

[40] Rojek A., Fuchtbauer E. M., Kwon T. H., Frokiaer J., Nielsen S. Severe urinary concentrating defect in renal collecting duct-selective AQP2 conditional-knockout mice. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 103(15): 6037—6042. 2006.

[41] Olesen E. T., Fenton R. A. Is there a role for PGE2 in urinary concentration? *J. Am. Soc. Nephrol.* 24(2): 169—178. 2013.

[42] Inoue T., Nonoguchi H., Tomita K. Physiological effects of vasopressin and atrial natriuretic peptide in the collecting duct. *Cardiovasc. Res.* 51(3): 470—480. 2001.

[43] Kortenoeven M. L., Pedersen N. B., Rosenbaek L. L., Fenton R. A. Vasopressin regulation of sodium transport in the distal nephron and collecting duct. *Am. J. Physiol. Renal. Physiol.* 309(4): F280—F299. 2015.

[44] Lemmens-Gruber R., Kamyar M. Vasopressin antagonists. *Cell. Mol. Life Sci.* 63(15): 1766—1779. 2006.

[45] Perucca J., Bichet D. G., Bardoux P., Bouby N., Bankir L. Sodium excretion in response to vasopressin and selective vasopressin receptor antagonists. *J. Am. Soc. Nephrol.* 19(9): 1721—1731. 2008.

[46] Kutina A. V., Golosova D. V., Marina A. S., Shakhmatova E. I., Natochin Y. V. Role of vasopressin in the regulation of renal sodium excretion: interaction with glucagon-like peptide-1. *J. Neuroendocrinol.* 28(4): 1—8. 2016.

[47] Kompanowska-Jeziarska E., Emmeluth C., Grove L., Christensen P., Sadowski J., Bie P. Mechanism of vasopressin natriuresis in the dog: role of vasopressin receptors and prostaglandins. *Am. J. Physiol.* 274(6, pt 2): R1619—R1625. 1998.

Поступила в редакцию 08.11.2018

После доработки 08.11.2018

Принята к публикации 05.12.2018