

ФАРМАКОЛОГИЯ ВЫДЕЛИТЕЛЬНОЙ СИСТЕМЫ

DOI: 10.30906/0869-2092-2020-83-2-17-22

ДИУРЕТИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ ИНКРЕТИНМИМЕТИКОВ У КРЫС

Т. А. Каравашкина, Е. В. Балботкина, Ю. А. Савина, А. В. Кутина¹

Исследованы особенности диуреза при применении агонистов рецепторов глюкагоноподобного пептида-1, эксенатида и лираглутида у крыс. Проведено сравнительное изучение влияния на электролитный состав сыворотки крови и функцию почек (экскреция и экскретируемая фракция ионов натрия, калия, магния, кальция, хлора, скорость клубочковой фильтрации) инкретинмиметиков (эксенатид 6,3 – 63 мкг/кг внутримышечно, лираглутид 0,75 мг/кг внутривенно) и диуретиков с различным механизмом действия (глицерол 5 мл/кг внутривенно, ацетазоламид 25 мг/кг внутривенно, фуросемид 10 мг/кг внутримышечно, гидрохлоротиазид 25 мг/кг внутривенно, амилорид 5 мг/кг внутривенно). Увеличение мочеотделения, вызванное инкретинмиметиками, представляет собой салурез, формирующийся за счет угнетения реабсорбции ионов натрия и хлора в проксимальном, а не в дистальном канальце нефрона. По салуретической активности эксенатид и лираглутид уступают только фуросемиду (по экскреции Na^+ в среднем на 26 %, по экскреции Cl^- — на 40 %, $p < 0,05$) и превосходят диуретики, угнетающие реабсорбцию ионов в проксимальных канальцах почек (ацетазоламид), в среднем на 98 % по экскреции Na^+ ($p < 0,05$) и на 610 % — по экскреции Cl^- ($p < 0,05$). Обсужден вопрос о том, что инкретинмиметики могут стать основой для создания принципиально нового класса диуретиков.

Ключевые слова: инкретинмиметики; салурез; диуретики; проксимальный каналец нефрона; ионы натрия; ионы хлора; крысы.

ВВЕДЕНИЕ

Глюкагоноподобный пептид-1 (glucagon-like peptide-1, GLP-1) — гормон желудочно-кишечного тракта, который вносит основной вклад в постпрандиальную секрецию инсулина [4]. Инкретинмиметики (синтетические аналоги GLP-1) применяют при сахарном диабете 2 типа [4]. В последние годы интенсивно изучается влияние GLP-1 на функции почек. Его рецепторы выявлены в почечных клубочках (в эндотелии сосудов и в гладкомышечных клетках артериол) и в эпителии проксимальных канальцев нефрона у человека и млекопитающих [3, 13]. GLP-1 [12] и агонисты его рецепторов — эксенатид [5], лираглутид [10, 15] — повышают мочеотделение и увеличивают экскрецию ионов натрия и хлора. Натрийуретическое действие также было выявлено у ингибиторов дипептидилпептидазы-4 – фермента, инактивирующего GLP-1 [5]. В нашей лаборатории впервые были получены данные о влиянии GLP-1 на осморегулирующую и ионорегулирующую функцию почек, показано стимулирующее влияние эксенатида на экскрецию ионов натрия и хлора в условиях острой гипернатриемии [8] и гиперхлоремии [11]. Клиренсовыми методами показано, что на-

триурез при действии инкретинмиметиков и GLP-1 обусловлен снижением реабсорбции в проксимальном канальце нефрона, о чем свидетельствуют параллельный рост клиренса ионов натрия и лития [8] и увеличение клиренса осмотически свободной воды на фоне гипергидратации [9]. Молекулярный механизм действия GLP-1 и его аналогов в почках связывают с рецептор-опосредованным цАМФ-зависимым угнетением натрий-протонового обменника в апикальной мембране клеток проксимального канальца нефрона, что подтверждают как эксперименты *in vitro* на клетках и изолированных проксимальных канальцах [3, 5], так и рост pH мочи и экскреции бикарбонатов при введении GLP-1 *in vivo* [15]. В работах, посвященных действию GLP-1 на почки, инкретинмиметики применяли в дозах, не достаточных для достижения максимально возможного натрийуреза. В связи с этим остается открытым вопрос об относительной величине диуреза и экскреции различных ионов при действии инкретинмиметиков, по сравнению с эффектами диуретиков. Интерпретацию полученных ранее данных также затрудняют особенности дизайна экспериментов — исследования на наркотизированных животных, проведение инвазивных вмешательств, инфузия солевых растворов и др.

Цель работы — сравнительная характеристика диуреза и изменений экскреции различных ионов при

¹ ФГБУН “Институт эволюционной физиологии и биохимии имени И. М. Сеченова” Российской академии наук, Россия, 194223, Санкт-Петербург, пр. М. Тореза, д. 44.

действии инкретинмиметиков и диуретиков разных групп.

МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Эксперименты проводили на 80 интактных самцах крыс линии Вистар в возрасте 3–4 мес массой 215–360 г, полученных из питомника лабораторных животных “Рапполово” (Россия). Протокол исследований одобрен этическим комитетом ИЭФБ РАН. Крыс содержали в виварии на стандартном гранулированном корме (ООО “Аллер Петфуд”, Россия) без ограничения доступа к воде. Примерно за 17 ч до начала эксперимента забирали корм, воду оставляли; утром крыс взвешивали, дозы препаратов рассчитывали на 1 кг массы тела животных. В каждую экспериментальную группу включали 10 крыс.

Серии экспериментов

I. Подбор максимальных доз, в которых инкретинмиметики усиливали выведение ионов натрия (7 экспериментальных групп).

Использованы инкретинмиметики эксенатид (Баэта, Eli Lilly, США) и лираглутид (Виктоза, Novo Nordisk, Дания). Препараты исследовали в диапазоне доз, включающем те, в которых эти вещества, по данным литературы [14], оказывают влияние на углеводный обмен (инсулинотропное и гипогликемическое действие). Эксенатид в дозах 0,63, 6,3, 21, 63 мкг в 1 мл/кг 0,9 % раствора NaCl вводили внутримышечно (в/м), лираглутид в дозах 0,075 и 0,75 мг в 1 мл/кг 0,9 % раствора NaCl применяли внутрибрюшинно (в/б). Введение физиологического раствора в объеме 1 мл/кг служило контролем.

II. Сравнение действия инкретинмиметиков и диуретиков (6 экспериментальных групп).

Проведена сравнительная характеристика диуреза, вызванного инкретинмиметиками, и диуреза, обусловленного применением различных диуретиков: глицерола, ацетазоламида, фуросемида, гидрохлоротиазида, амилорида. Дозы препаратов были подобраны предварительно по максимальному натрийуретическому эффекту. Глицерол (ООО “АО Реахим”, Россия) в объеме 5 мл/кг вводили через зонд в желудок. Фуросемид (Sigma-Aldrich, США) растворяли в щелочном растворе хлорида натрия (на 10 мг препарата 7,5 мг NaCl, 1,72 мг NaOH, 1 мл дистиллированной воды) и вводили в/м в дозе 10 мг в 1 мл/кг. Гидрохлоротиазид (Sigma-Aldrich, Италия) и ацетазоламид (Sigma-Aldrich, Великобритания) растворяли в 0,1 М растворе NaOH, разводили в 10 раз 0,9 % раствором NaCl и вводили в/б в дозе 25 мг/кг (в объеме 15 мл/кг). Амилорид (Sigma-Aldrich, США) растворяли в дистиллированной воде и применяли в дозе 5 мг в 1 мл/кг в/б. Контролем служила группа крыс, которым вводили в/б физиологический раствор в объеме 1 мл/кг.

В I и II сериях экспериментов после введения препаратов животных помещали в специальные клет-

ки-пеналы с сетчатым дном и конусовидным сужением, по которому моча стекала в пробирку. Мочу собирали при произвольных мочеиспусканиях в течение 4 ч, регистрируя время получения и объемы проб. По окончании эксперимента животных возвращали в клетки вивария.

III. Влияние инкретинмиметиков и диуретиков на электролитный состав сыворотки крови (8 экспериментальных групп).

Исследован электролитный состав крови у крыс через 60 мин после однократного введения препаратов: эксенатид в дозе 6,3 мкг/кг, лираглутид — 0,75 мг/кг, ацетазоламид — 25 мг/кг, гидрохлоротиазид — 25 мг/кг, фуросемид — 10 мг/кг, глицерол — 5 мл/кг, амилорид — 5 мг/кг (пути введения указаны в описании I и II серий экспериментов). Контролем служили интактные животные. За 5 мин до забора крови из сонной артерии крыс наркотизировали золотилом (Вирбак, Франция) в дозе 50 мг/кг в/м, и в конце исследования выводили из эксперимента.

В пробах мочи определяли концентрацию креатинина, ионов натрия, калия, магния, кальция и хлора. Концентрацию ионов натрия и калия в моче определяли на пламенном фотометре Sherwood-420 (Великобритания), концентрацию креатинина в моче и сыворотке крови — на автоматическом биохимическом анализаторе Erba XL-200 (Чехия), концентрацию магния и кальция — на атомно-абсорбционном спектрофотометре Shimadzu AA-6200 (Япония), концентрацию Cl^- в моче и сыворотке, а также концентрацию натрия и калия в сыворотке крови измеряли на ионоселективном блоке биохимического анализатора.

Параметры функции почек рассчитывали по стандартным формулам и нормализовали на 100 г массы тела. Все данные представлены в виде среднего и стандартной ошибки среднего ($M \pm m$). Сравнение между группами проводили с помощью однофакторного дисперсионного анализа, при попарном сравнении средних использовали тест Холма — Шидака. Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Диурез после введения инкретинмиметиков возрос в 7,5–11,5 раз, по сравнению с контролем (табл. 1), и был сопоставим с мочегонным действием ацетазоламида и глицерола (табл. 1). Наибольшее влияние на функции почек лираглутид оказывал в дозе 0,75 мг/кг. Эксенатид вызывал аналогичный рост диуреза и экскреции ионов в дозе 6,3 мкг/кг, увеличение дозы до 21–63 мкг/кг не привело к статистически значимому усилению действия (табл. 1). В дальнейшей работе инкретинмиметики вводили в максимально эффективных дозах — 6,3 мкг/кг для эксенатида и 0,75 мг/кг для лираглутида.

Рост мочеотделения происходил параллельно с увеличением экскреции ионов натрия и хлора (табл. 1), такая же картина наблюдалась при действии гидрохло-

рогиазида и фуросемида (табл. 1). Глицерол изменял выведение ионов натрия и хлора в небольшой степени, а при введении ацетазоламида существенно возросла экскреция Na^+ , но не Cl^- (табл. 1, рис. 1). Экскретируемая фракция ионов натрия под влиянием инкретинмиметиков увеличилась до $(20 \pm 2) \%$, что меньше, чем при влиянии фуросемида $(37 \pm 2) \%$, $p < 0,05$, но существенно выше, чем при действии гидрохлортиазида $(5,2 \pm 0,6) \%$, $p < 0,05$, и ацетазоламида $(8,6 \pm 0,9) \%$, $p < 0,05$.

На рис. 1 представлена динамика экскреции ионов натрия и хлора при действии лираглутида, фуросемида и ацетазоламида. Лираглутид уступил фуросемиду по пиковой экскреции ионов натрия $(7,9 \pm 0,7)$ vs $(5,2 \pm 0,7)$ мкмоль/мин/100 г, $p < 0,05$, и ионов хлора $(5,8 \pm 0,5)$ vs $(3,4 \pm 0,5)$ мкмоль/мин/100 г, $p < 0,05$, но характеризовался большей длительностью действия. Величина экскреции ионов натрия и хлора на фоне лираглутида превышала базальный уровень на протяжении всех 4 ч эксперимента (рис. 1). Существенным отличием диуретического действия инкретинмиметиков от эффектов ингибитора карбоангидразы и глицерола, действующих преимущественно в проксимальном канальце, была высокая экскреция Cl^- (табл. 1, рис. 1). Экскретируемая фракция хлорид-ионов составила 15–18%. Лираглутид и эксенатид, благодаря усилению выведения ионов хлора почками, приводили к снижению уровня Cl^- в сыворотке крови, так же как это наблюдалось через 1 ч после применения петлевого диуретика (табл. 2). На фоне действия ацетазолами-

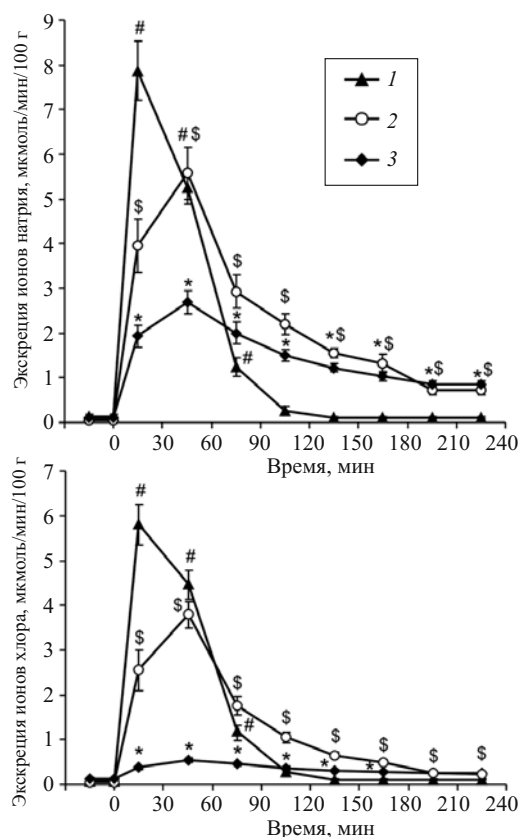


Рис. 1. Влияние однократного введения лираглутида и диуретиков на экскрецию ионов натрия и хлора почками у крыс:

1 — фуросемид 10 мг/кг; 2 — лираглутид 0,75 мг/кг; 3 — ацетазоламид 25 мг/кг. Значимость различий ($p < 0,05$) с исходным уровнем (0 мин) в группах с введением: * ацетазоламида, # фуросемида, \$ лираглутида.

Таблица 1. Показатели функции почек у крыс за 1 ч максимального диуреза после однократного введения инкретинмиметиков и диуретиков с различным механизмом действия ($M \pm m$)

Препарат, доза	Диурез, мл/ч [#]	Экскреция ионов, мкмоль/ч [#]			Клиренс креатинина, мл/мин [#]
		натрия	хлора	калия	
Инкретинмиметики					
Эксенатид 0,63 мкг/кг	$0,7 \pm 0,2^*$	$53 \pm 16^*$	$37 \pm 11^*$	$21 \pm 5^*$	$0,30 \pm 0,04$
6,3 мкг/кг	$1,5 \pm 0,2^{*S}$	$243 \pm 35^{*S}$	$154 \pm 23^{*S}$	$41 \pm 3^{*S}$	$0,43 \pm 0,06$
21 мкг/кг	$1,7 \pm 0,2^*$	$281 \pm 32^*$	$179 \pm 20^*$	$36 \pm 3^*$	$0,32 \pm 0,05$
63 мкг/кг	$2,3 \pm 0,2^*$	$345 \pm 26^*$	$217 \pm 17^*$	$45 \pm 3^*$	$0,38 \pm 0,03$
Лираглутид 0,075 мг/кг	$0,4 \pm 0,1$	$67 \pm 15^*$	$44 \pm 9^*$	$20 \pm 3^*$	$0,35 \pm 0,03$
0,75 мг/кг	$1,9 \pm 0,1^{*S}$	$294 \pm 22^{*S}$	$188 \pm 15^{*S}$	$39 \pm 5^{*S}$	$0,47 \pm 0,04^*$
Контроль	$0,15 \pm 0,05$	3 ± 1	3 ± 1	5 ± 1	$0,28 \pm 0,03$
Диуретики					
Ацетазоламид 25 мг/кг	$1,2 \pm 0,1^*$	$147 \pm 13^*$	$28 \pm 2^*$	$70 \pm 5^*$	$0,22 \pm 0,01$
Гидрохлортиазид 25 мг/кг	$0,7 \pm 0,1^*$	$105 \pm 11^*$	$110 \pm 9^*$	$27 \pm 6^*$	$0,28 \pm 0,02$
Фуросемид 10 мг/кг	$2,9 \pm 0,2^*$	$394 \pm 16^*$	$308 \pm 11^*$	$85 \pm 3^*$	$0,20 \pm 0,02^*$
Глицерол [§] 5 мл/кг	$1,0 \pm 0,1^*$	$33 \pm 10^*$	$23 \pm 7^*$	$36 \pm 4^*$	$0,33 \pm 0,04$
Амилорид [§] 5 мг/кг	$0,27 \pm 0,02$	$41 \pm 5^*$	$16 \pm 2^*$	$0,8 \pm 0,2^*$	$0,34 \pm 0,02$
Контроль	$0,11 \pm 0,03$	7 ± 1	8 ± 1	8 ± 1	$0,26 \pm 0,03$

Примечание: По 10 животных в каждой группе; [§] расчет за период 61–120 мин, в остальных сериях — за период 0–60 мин от начала эксперимента; [#] показатели функции почек приведены на 100 г массы тела животных; значимость различий по сравнению ($p < 0,05$): * с контролем, ^S с предшествующей по величине дозой инкретинмиметика.

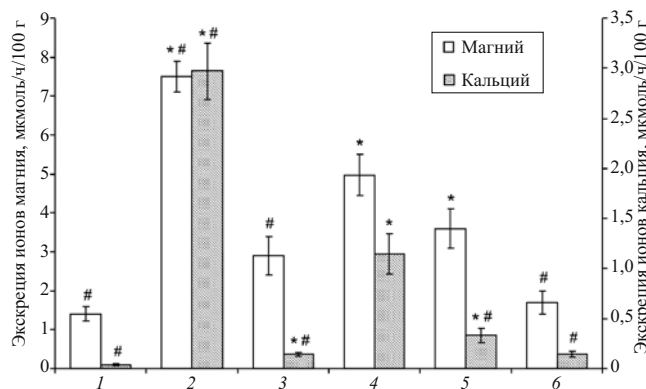


Рис. 2. Влияние лираглутида и диуретиков на экскрецию ионов магния и кальция почками у крыс:

1 — контроль; 2 — фуросемид 10 мг/кг; 3 — гидрохлоротиазид 25 мг/кг; 4 — лираглутид 0,75 мг/кг; 5 — глицерол 5 мл/кг; 6 — ацетазоламид 25 мг/кг. Значимость различий ($p < 0,05$): * с контролем, # с лираглутидом.

да и глицерола, напротив, уровень ионов хлора в крови вырос или остался на контрольном уровне (табл. 2).

Другой важной особенностью действия инкретинмиметиков как диуретиков является относительно низкая потеря ионов калия с мочой. За исключением действия калийсберегающего диуретика амилорида при блокаде реабсорбции натрия в проксимальном и дистальном отделах нефрона происходило усиление экскреции ионов калия (табл. 1). Потеря K^+ была наиболее выражена при действии петлевых диуретиков, высока при введении ацетазоламида. По соотношению экскреции ионов натрия и калия лираглутид достоверно превосходил ацетазоламид и фуросемид. Лираглутид усилил выведение ионов натрия эффективнее, чем ионов калия, в $(8,4 \pm 1)$ раза. Для ацетазоламида показатель соотношения экскреции ионов натрия к ионам калия составил $(2,1 \pm 0,2)$, для фуросемида — $(4,7 \pm 0,3)$, в контроле — $(1 \pm 0,2)$. Важно отметить, что эксенатид (6,3 мкг/кг) и лираглутид (0,75 мг/кг) не приводили к развитию гиперкалиемии, концентрация ионов калия в сыворотке крови осталась в пределах нормальных значений, в то время как при действии

амилорида концентрация этих ионов возросла по сравнению с уровнем в контроле (табл. 2).

Проанализировано выведение ионов магния и кальция при салурезе, вызванном инкретинмиметиками. Эксенатид в дозе 6,3 мкг/кг усилил экскрецию обоих ионов, выведение магния возросло с $(1,8 \pm 0,3)$ до $(5,5 \pm 0,7)$ мкмоль/ч/100 г, $p < 0,05$; выведение ионов кальция с $(0,02 \pm 0,01)$ до $(1,23 \pm 0,21)$ мкмоль/ч/100 г, $p < 0,05$. Аналогичный эффект наблюдали у лираглутида (рис. 2). Потери двухвалентных катионов при действии лираглутида на почку были выше, чем для гидрохлоротиазида и ацетазоламида, но ниже, чем для фуросемида (рис. 2).

Магнийурез и кальцийурез при действии лираглутида был пропорционален величине натрийуреза (коэффициент корреляции экскреции ионов натрия и магния — 0,83, ионов натрия и кальция — 0,78, $p < 0,05$), как и после введения фуросемида (коэффициент корреляции экскреции ионов натрия и магния — 0,80, ионов натрия и кальция — 0,86, $p < 0,05$).

Рост мочеотделения может быть обусловлен несколькими причинами. В физиологии почек принято выделять 3 типа увеличения диуреза [1]: 1) водный диурез — за счет изменения водной проницаемости собирательных трубок почек и экскреции большого объема осмотически свободной воды (при гипергидратации или действии антагонистов V_2 -рецепторов вазопрессина); 2) осмотический диурез — за счет присутствия в гломерулярном фильтрате нереабсорбируемого или порогового вещества и препятствия реабсорбции других веществ преимущественно в проксимальном сегменте нефрона; 3) салурез — за счет роста экскреции ионов натрия и хлора и связанной с ними воды. Используемые в настоящее время в клинической практике мочегонные средства вызывают либо салурез (петлевые диуретики, средства, влияющие на начальную часть дистальных извитых канальцев, и калийсберегающие диуретики), либо осмотический диурез (осмотически активные диуретики).

Салурез наблюдается при действии различных диуретиков и биологически активных веществ, изменяющих обратное всасывание ионов в дистальных отделах

Таблица 2. Концентрация ионов в сыворотке крови у крыс через 1 ч после однократного введения инкретинмиметиков и диуретиков ($M \pm m$)

Препарат, доза	Na^+ , мМ	Cl^- , мМ	K^+ , мМ
Контроль	$146 \pm 0,4$	$102,1 \pm 0,5$	$4,3 \pm 0,1$
Эксенатид, 6,3 мкг/кг	$146 \pm 0,5$	$97,5 \pm 0,6^*$	$4,3 \pm 0,1$
Лираглутид, 0,75 мг/кг	$149 \pm 0,3^*$	$99,0 \pm 0,6^*$	$3,9 \pm 0,1^*$
Глицерол, 5 мл/кг	$146 \pm 0,7$	$103,8 \pm 0,8$	$4,6 \pm 0,1^*$
Ацетазоламид, 25 мг/кг	$146 \pm 0,4$	$108,3 \pm 0,4^*$	$4,3 \pm 0,1$
Фуросемид, 10 мг/кг	$148 \pm 0,3^*$	$95,9 \pm 0,4^*$	$4,3 \pm 0,1$
Гидрохлоротиазид, 25 мг/кг	$147 \pm 0,4$	$101,4 \pm 0,4$	$4,4 \pm 0,1$
Амилорид, 5 мг/кг	$147 \pm 0,3$	$101,04 \pm 0,6$	$4,7 \pm 0,1^*$

Примечание: По 10 животных в каждой группе; * значимость различий с контролем ($p < 0,05$).

нефрона. Описано два типа салуреза: I тип, обусловленный снижением реабсорбции ионов в толстом восходящем отделе петли Генле, и II тип, связанный с изменением транспорта ионов в более дистальных отделах нефрона (дистальный извитой каналец, связующий отдел, собирательные трубки) [1]. Более интенсивный диурез происходит при I типе салуреза. Его молекулярной основой служит угнетение активности котранспортера ионов натрия, калия и хлора в толстом восходящем отделе петли Генле: прямое — при действии петлевых диуретиков (фуросемид, торасемид, этакриновая кислота [6]) или за счет снижения доступности рециркулируемого K^+ — при действии блокаторов калиевых каналов наружного мозгового вещества (ROMK) [7]. Предполагается, что изменение активности котранспортера для натрия, калия и хлоридов также лежит в основе салуреза, наблюдающегося при действии антагонистов V_{1a} -рецепторов вазопрессина [8]. Петлевые диуретики являются максимально эффективными [6]. После внутримышечного введения фуросемида экскретируемая фракция Na^+ растет до $(37 \pm 2) \%$, хлоридов — до $(36 \pm 2) \%$. Параллельно с увеличением выведения ионов натрия и хлора увеличивается экскреция Mg^{2+} , Ca^{2+} и K^+ [2]. Молекулярная основа II типа салуреза — угнетение активности котранспортера ионов натрия и хлора в дистальном извитом канальце (тиазиды, клопамид, оксодолин) или эпителиальных натриевых каналов в связующем отделе и собирательных трубках (калийсберегающие диуретики). При II типе салуреза экскреция ионов натрия и хлора возрастает в меньшей степени, чем при салурезе I. Например, экскретируемые фракции ионов натрия и хлора достигают соответственно $(5,2 \pm 0,6) \%$ и $(4,8 \pm 0,4) \%$ при действии гидрохлортиазида, $(1,3 \pm 0,1) \%$ и $(0,7 \pm 0,1) \%$ после введения амилорида, в контроле $(0,13 \pm 0,03) \%$ и $(0,17 \pm 0,02) \%$. По некоторым современным классификациям диуретиков к салуретикам относят и ингибиторы карбоангидразы, так как они вызывают существенный рост натрийуреза. Экскретируемая фракция ионов натрия при действии ацетазоламида достигает $(8,6 \pm 0,9) \%$. Но, в отличие от описанных выше салуретиков, ацетазоламид снижает реабсорбцию веществ не в дистальных, а в проксимальном отделе нефрона, усиливает экскрецию аниона бикарбоната и в значительно меньшей степени ионов хлора, их экскретируемая фракция возрастает до $(2 \pm 0,2) \%$.

Эффект инкретиномиметиков (лираглутид, эксенатид) на почки крысы включает примерно в равной степени рост экскреции ионов натрия (экскретируемая фракция достигает $(20 \pm 2) \%$) и ионов хлора (экскретируемая фракция увеличивается до $(18 \pm 2) \%$). В ходе исследования показано, что данный салурез, связанный с изменением транспорта ионов в проксимальных отделах нефрона, по интенсивности практически не уступает салурезу I, но сопровождается меньшими по-

терями ионов калия. Соотношение экскреции ионов натрия и калия при действии петлевого диуретика составило $(4,7 \pm 0,3)$, а при действии инкретинмиметиков — $(8,4 \pm 1)$ ($p < 0,05$). Как и петлевые диуретики, инкретиномиметики усиливают выведение ионов магния и кальция пропорционально натрийурезу. Ранее было показано, что при применении эксенатида в низких дозах наблюдается высокая вариабельность экскреции отдельных ионов и воды в зависимости от физиологических условий [8, 11]. Эта особенность также определяется механизмом действия инкретинмиметиков в почках — изменением интенсивности реабсорбции ионов и воды в проксимальном отделе нефрона. Вещества, избежавшие реабсорбции в проксимальном канальце, могут в большей или меньшей степени всасываться обратно в дистальных отделах в зависимости от потребностей организма.

Инкретинмиметики у крыс обладают инсулинотропным [14] и салуретическим действием при введении в одном и том же диапазоне доз. Соотношение салуретического эффекта агонистов рецепторов GLP-1 и их действия на углеводный обмен у человека требует специального изучения. Проведение таких исследований актуально для прогнозирования как благоприятных, так и побочных эффектов со стороны почек и системы водно-солевого обмена у человека при терапии сахарного диабета 2 типа инкретинмиметиками. Известные ранее механизмы действия GLP-1 и агонистов его рецепторов на реабсорбцию веществ в проксимальном отделе нефрона [3, 5, 15], а также полученные в нашей работе данные о величине изменений экскреции ионов натрия и хлора почками при действии эксенатида и лираглутида указывают на то, что изменение активности натрий-протонового обменника в проксимальном канальце может приводить к развитию выраженного салуреза. Разработка диуретических препаратов с таким механизмом действия (аналоги GLP-1, вызывающие рецептор-опосредованное снижение активности натрий-протонового обменника, или его прямые блокаторы) может стать новым перспективным направлением в фармакологии выделительной системы.

ВЫВОДЫ

1. Увеличение мочеотделения при применении инкретинмиметиков представляет собой салурез за счет угнетения реабсорбции ионов натрия и хлора в проксимальном канальце нефрона. По салуретической активности эксенатид ($6,3 - 63$ мкг/кг) и лираглутид ($0,75$ мг/кг) при однократном введении превосходят диуретики, угнетающие реабсорбцию веществ преимущественно в проксимальных канальцах почек (осмотически активные диуретики, ингибиторы карбоангидразы) и, в частности, ацетазоламид (25 мг/кг) по экскреции ионов натрия — в среднем на 98%

($p < 0,05$), по экскреции ионов хлора — на 610 % ($p < 0,05$).

2. По салуретической активности эксенатид (6,3 – 63 мкг/кг) и лираглутид (0,75 мг/кг) уступают петлевому диуретику фуросемиду (10 мг/кг) по экскреции ионов натрия в среднем на 26 % ($p < 0,05$), по экскреции ионов хлора — на 40 % ($p < 0,05$). Как и фуросемид, изученные инкретиномиметики усиливают выведение ионов магния ($r = 0,83$, $p < 0,05$) и кальция ($r = 0,78$, $p < 0,05$) пропорционально натрийурезу.

3. Салурез при действии эксенатида (6,3 – 63 мкг/кг) и лираглутида (0,75 мг/кг) сопровождается меньшей потерей ионов калия с мочой, по сравнению с эффектом фуросемида (10 мг/кг), в среднем на 53 %, с эффектом ацетазоламида (25 мг/кг) — на 43 %.

Работа выполнена в рамках государственного задания ИЭФБ РАН № 075-00776-19-02 при частичной поддержке гранта РФФИ № 17-04-01216.

ЛИТЕРАТУРА

1. А. Е. Боголепова, Ю. В. Наточин, *Нефрология*, **9**(2), 9 – 15 (2005).
2. J. Blaine, M. Chonchol, M. Levi, *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.*, **10**(7), 1257 – 1272 (2015); doi: 10.2215/CJN.09750913.
3. L. R. Carraro-Lacroix, G. Malnic, A. C. Girardi, *Am. J. Physiol. Renal Physiol.*, **297**(6), F1647 – F1655 (2009); doi: 10.1152/ajprenal.00082.2009.
4. Y. M. Cho, Y. Fujita, T. J. Kieffer, *Annu. Rev. Physiol.*, **76**, 535 – 559 (2014); doi: 10.1146/annurev-physiol-021113-170315.
5. R. O. Crajoinas, F. T. Oricchio, T. D. Pessoa, et al., *Am. J. Physiol. Renal Physiol.*, **301**(2), F355 – F363 (2011); doi: 10.1152/ajprenal.00729.2010.
6. R. Greger, E. Lohrmann, E. Schlatter, *Clin. Nephrol.*, **38** (Suppl 1), S64 – S68 (1992).
7. S. V. Kharade, D. Flores, C. W. Lindsley, et al., *Am. J. Physiol. Renal Physiol.*, **310**(8), F732 – F737 (2016); doi: 10.1152/ajprenal.00423.2015.
8. A. V. Kutina, D. V. Golosova, A. S. Marina, et al., *J. Neuroendocrinol.*, **28**(4), (2016); doi: 10.1111/jne.12367.
9. A. V. Kutina, A. S. Marina, E. I. Shakhmatova, Yu. V. Natochin, *Clin. Exp. Pharmacol. Physiol.*, **40**(8), 510 – 517 (2013); doi: 10.1111/1440-1681.12119.
10. J. A. Lovshin, A. Barnie, A. DeAlmeida, et al., *Diabetes Care*, **38**(1), 132 – 139 (2015); doi: 10.2337/dc14-1958.
11. A. S. Marina, A. V. Kutina, E. I. Shakhmatova, Y. V. Natochin, *Bul. Exp. Biol. Med.*, **162**(4), 436 – 440 (2017); doi: 10.1007/s10517-017-3634-0.
12. F. A. Savignano, R. O. Crajoinas, B. P. M. Pacheco, et al., *Eur. J. Pharmacol.*, **811**, 38 – 47 (2017); doi: 10.1016/j.ejphar.2017.05.054.
13. P. Schlatter, C. Beglinger, J. Drewe, H. Gutmann, *Regul. Pept.*, **141**(1 – 3), 120 – 128 (2007); doi: 10.1016/j.regpep.2006.12.016.
14. N. Vrang, J. Jelsing, L. Simonsen, et al., *Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab.*, **303**(2), E253 – E264 (2012); doi: 10.1152/ajpendo.00182.2012.
15. X. Zhou, C. Huang, J. Lao, et al., *Cardiovasc. Diabetol.*, **14**, 29 (2015); doi: 10.1186/s12933-015-0194-3.

Поступила 13.02.20

DIURETIC EFFECTS OF INCRETIN MIMETICS IN HEALTHY RATS

T. A. Karavashkina, E. V. Balbotkina, Yu. A. Savina, and A. V. Kutina

I. M. Sechenov Institute of Evolutionary Physiology and Biochemistry, Russian Academy of Sciences, M. Thorez prospect 44, St. Petersburg, 194223 Russia

Diuresis under the action of glucagon-like peptide-1 receptor agonists, exenatide and liraglutide, was studied in rats. The drug effect on renal functions (urinary excretion and fractional excretion of sodium, potassium, magnesium, calcium, chloride ions, and glomerular filtration rate) and electrolyte composition of blood serum were compared after the introduction of incretin mimetics (exenatide, 6.3 – 63 µg/kg i.m.; liraglutide, 0.75 mg/kg i.p.) and diuretics with different mechanism of action (glycerol, 5 mL/kg p.o.; acetazolamide, 25 mg/kg i.p.; furosemide, 10 mg/kg i.m.; hydrochlorothiazide, 25 mg/kg i.p.; amiloride, 5 mg/kg i.p.). It is found that an increase in urination induced by incretin mimetics represents saluresis due to the inhibition of sodium and chloride reabsorption in the proximal renal tubules rather than in the distal ones. In saluretic activity, exenatide and liraglutide are inferior only to furosemide (in sodium excretion by 26% on average, in chloride excretion by 40%, $p < 0.05$) and are superior to diuretics that inhibit the reabsorption of ions in the renal proximal tubules (acetazolamide), by 98% for sodium excretion ($p < 0.05$) and by 610% for chloride excretion ($p < 0.05$) on average. The possibility of using drugs based on incretin mimetics as the basis for creating a fundamentally new class of diuretics is discussed.

Keywords: incretin mimetics; saluresis; diuretics; proximal renal tubules; sodium ions; chloride ions; rats.