

ВЛИЯНИЕ ГИПЕРНАТРИЕВОЙ ДИЕТЫ И ДИУРЕТИКОВ НА ЭЛЕМЕНТНЫЙ СТАТУС КРЫС

Гришина Т.Р.

ГОУ ВПО ИвГМА Росздрава

Кафедра фармакологии и клинической фармакологии

РЕЗЮМЕ В хроническом эксперименте на крысах проведено сравнительное изучение влияния фуросемида, индапамида, гидрохлоротиазида и гипернатриевой диеты на элементный состав цельной крови и почечную экскрецию химических элементов по данным МАС-спектрометрии. Установлено, что диуретики и избыточное потребление натрия хлорида вызывают дисэлементоз. Изменения содержания элементов в крови часто обусловлены нарушениями их почечной экскреции.

Ключевые слова: элементный статус, диуретики, гипернатриевая диета.

Рост заболеваемости артериальной гипертензией (АГ) обусловлен, в частности, нерациональными изменениями питания современного человека, а именно увеличением потребления поваренной соли более чем в 20 раз при уменьшении в 3—4 раза потребления кальция, калия, магния, противодействующих гипертензивному действию натрия. В литературе имеются сведения, что при избыточном поступлении натрия усиливаются почечные потери калия, магния, брома [1, 8], но практически отсутствуют данные о влиянии гипернатриевой диеты на микроэлементный статус [2, 5].

На сегодняшний день существует устоявшееся мнение, что диуретики занимают важное место в комплексной терапии АГ. В доказательной медицине высокодостоверными являются антигипертензивный эффект гидрохлортиазида (гипотиазид, дихлортиазид) и побочные эффекты, связанные с нарушением электролитного баланса и обмена веществ — гипонатриемия, гипокалиемия и гипокалигестия, гипомагниемия и гиперкаль-

циемия, гиперурикемия и снижение толерантности к углеводной нагрузке [3, 4]. Известно, что препарат резко усиливает токсическое действие лития [7].

Индапамид (арифон, индап) обладает дозозависимым гипотензивным эффектом, проявляя свойства блокатора кальциевых каналов в гладкомышечных клетках сосудистой стенки. В низкой дозе индапамид вызывает гипотензивное действие при незначительном увеличении диуреза. Индапамид слабее, чем тиазидные диуретики, увеличивает почечную экскрецию ионов Na^+ , K^+ , Mg^{2+} и потенцирует токсичность лития [3, 4].

Петлевой диуретик фуросемид значительно увеличивает почечную экскрецию ионов Na^+ , K^+ , Cl^- , Ca^{2+} , Mg^{2+} , что приводит к снижению содержания этих ионов в крови и в тканях (мышцы, кости). Имеются единичные сведения о влиянии фуросемида на обмен Li , Fe [7].

Данных о влиянии диуретиков на обмен известных эссенциальных и токсических микро-

Grishina T.R.

INFLUENCE OF HYPERSODIUM DIET AND DIURETICS ON ELEMENTAL STATUS IN RATS

ABSTRACT A comparative study was carried out in chronic experiment in rats. Using the method of spectrometry we study how Furosemid, Indapamid, Hydrochlorthiaside and hypersodium diet influence the whole blood elemental status and kidney excretion of chemical elements. It was established that diuretics and excessive consumption of sodium chloride resulted in dyselementosis. Blood elements composition changes are conditioned by their kidney excretion disorders.

Key words: elemental status, diuretics, hypersodium diet.

элементов нами не обнаружено, тогда как многие из них могут экскретироваться с мочой (Al, B, Cd, Cr, Ni, Mo, Se, V, Zn, Pb).

Цель настоящего исследования — в хроническом эксперименте на крысах сравнить влияния гипернатриевой диеты и гидрохлортиазида, индапамида, фуросемида на содержание микроэлементов в цельной крови и их почечную экскрецию.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Исследования проведены на 55 взрослых лабораторных крысах обоего пола, весом 200—250 г. Животные были разделены на 5 групп. Крысам первой и второй групп в течение двух недель ежедневно внутрь через зонд вводили соответственно гидрохлортиазид в дозе по 2 мг/кг и индапамид из расчета 0,1 мг/кг, животные третьей группы получали фуросемид в виде 1% раствора внутривентриально в дозе 5 мг/кг через день в течение двух недель. Крысы первой-третьей групп находились на стандартном рационе вивария. Животные четвертой группы лекарственных средств не получали и находились на гипернатриевом рационе. Для этого крысам вместо воды для питья давали 1% раствор поваренной соли. Пятая группа была контрольной. Через две недели у всех животных определяли величину суточного диуреза и путем внутрисердечного пунктирования осуществляли забор крови в количестве 2 мл. Мочу и кровь помещали в стерильные пластиковые пробирки. В полученных биосубстратах (кровь, моча) проводили определение концентрации химических элементов (Al, As, B, Ca, K, Na, Cl, Cd, Co, Cr, Ni, Mn, Mo, Se, V, Zn, Pb) на масс-спектрометре с ионизацией в индуктивно связанной плазме «VG Plasma Quad PQ2 Turbo» (Англия) [6].

Результаты обрабатывали методами вариационной статистики с использованием t-критерия Стьюдента (программа Statistica for Microsoft Windows, v. 6.0, StatSoft). Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

При сравнении концентраций элементов в цельной крови и их суточной экскреции с мочой у крыс в контроле и у животных, находившихся на гипернатриевой диете (табл. 1 и 2), установлено, что длительное избыточное поступление натрия хлорида с питьевой жидкостью сопровождалось статистически значи-

мым увеличением суточной экскреции Na и Cl с мочой. Достоверное увеличение концентрации этих элементов в крови по сравнению с контролем говорит о том, что почечная экскреция неадекватна нагрузке, в результате формируется положительный баланс Na и Cl. Кроме того, у крыс, получавших в избытке поваренную соль, отмечалось достоверное увеличение концентрации Ca, Cu в цельной крови по сравнению с контролем, что, возможно, связано с перемещением этих ионов во внутрисосудистый сектор из тканевых депо. В то же время выведение Ca и Cu с мочой в опытной группе не имело достоверных различий с контролем.

Кроме того, двухнедельная нагрузка натрием хлоридом привела к достоверному снижению в цельной крови значений Al, Cd, Cr, K, Li, Mg, Mn, V, Zn по сравнению с контролем (табл.1) и сопровождалась увеличением почечной экскреции Al, Cr, K, Mn, V, что, вероятно, и явилось причиной соответствующих дефицитных состояний. Суточная экскреция с мочой Cd, Li, Mg и Zn на фоне их дефицита в крови не имела достоверных различий с контролем, что может свидетельствовать о включении механизмов, предотвращающих почечные потери этих элементов (табл. 2). Усиление экскреции с мочой B, Mo, Se, Ni не привело к существенному изменению их концентрации в крови, но создало потенциальную опасность для формирования дефицитного состояния.

Полученные данные показывают, что повышенная солевая нагрузка формирует патогенетически значимый в возникновении АГ и ее осложнений дисэлементоз, связанный с накоплением Na, некомпенсированными потерями K, Mg (противодействующих гипертензивному действию натрия) и эссенциальных микроэлементов (Cr, Li, Mn, V, Zn). Потери Cr (фактор толерантности к глюкозе), Zn (входит в состав инсулина), Mn (входит в состав митохондриальной изоформы супероксиддисмутазы), Li (уменьшает пул нейромедиаторов, защищает нейроны от апоптоза, снижает артериальное давление путем блокады ангиотензин-превращающего фермента (АПФ), нормализует липидный обмен), V (замедляет развитие атеросклероза и появление неврологических осложнений при атеросклерозе и диабете) при избыточном потреблении Na^+ могут провоцировать развитие осложняющих течение АГ ожирения, сахарного диабета, атеросклероза [2, 6].

Таблица 1. Концентрация элементов (мкг/г) в цельной крови у крыс, получавших гидрохлортиазид, индапамид, фуросемид и гипернатриевую диету ($M \pm m$)

Элемент	Гипотиазид (n = 10)	Индапамид (n = 10)	Фуросемид (n = 10)	Натрия хлорид (n = 9)	Контроль (n = 16)
Al	3,72 ± 0,29	2,52 ± 0,20***	3,94 ± 0,35	3,31 ± 0,31 [®]	4,20 ± 0,51
As	0,507 ± 0,047	0,554 ± 0,067	0,37 ± 0,05	0,522 ± 0,06	0,51 ± 0,069
B	17,47 ± 1,54***	29,94 ± 1,81	16,25 ± 1,31 ^{^^}	27,98 ± 2,11	29,67 ± 2,97
Ca	642,6 ± 72,22	673,6 ± 84,71	445,3 ± 27,2 ^{^^}	663,9 ± 67,70 [®]	658,3 ± 49,91
Cd	0,410 ± 0,06	0,581 ± 0,04 [®]	0,338 ± 0,061	0,248 ± 0,019 ^{®®}	0,368 ± 0,031
Cl	2040190 ± 403426***	3162189 ± 69281***	2963154 ± 90342 ^{^^}	3531994 ± 80782 ^{®®®}	2452796 ± 20765
Co	38,97 ± 3,04	42,68 ± 5,18	28,81 ± 2,44 [^]	42,25 ± 4,04	38,55 ± 3,95
Cr	3,23 ± 0,44**	6,06 ± 0,49	4,06 ± 0,31 ^{^^}	3,37 ± 0,33 ^{®®}	6,28 ± 0,39
Cu	831 ± 63,95	814,8 ± 84,17	790,08 ± 36,95	1005,1 ± 67,09 [®]	771,33 ± 59,3
Fe	226918 ± 27077	237656 ± 28369	264831 ± 22071	235519 ± 20565	193449 ± 18258
K	31076 ± 2568*	45802 ± 2832	32383 ± 2686 [^]	28748 ± 2387 [®]	40698 ± 3005
Li	0,380 ± 0,047	0,374 ± 0,082	0,61 ± 0,044 ^{^^}	0,244 ± 0,016 [®]	0,384 ± 0,019
Mg	1839 ± 152,1	1596 ± 132,2	1121 ± 85,4 ^{^^}	1213 ± 147,1 [®]	1548,2 ± 98,3
Mn	8,99 ± 0,91	9,44 ± 0,78	7,21 ± 0,69 [^]	6,28 ± 0,51 [®]	11,25 ± 2,0
Mo	1,65 ± 0,092	1,53 ± 0,087	1,64 ± 0,120	1,69 ± 0,071	1,68 ± 0,083
Na	4180 ± 236,2*	5445 ± 107,2	4235,1 ± 173 [^]	7948 ± 651 ^{®®}	4899 ± 192,4
Ni	0,75 ± 0,047	0,646 ± 0,068	0,702 ± 0,05	0,741 ± 0,056	0,747 ± 0,044
Se	59,9 ± 5,91	52,12 ± 3,77	62,53 ± 4,92	57,38 ± 4,97	54,07 ± 3,01
V	154,1 ± 9,95	155,4 ± 7,76	160,35 ± 8,45	94,75 ± 7,76 ^{®®}	154,9 ± 9,32
Zn	4385 ± 192,1	4387 ± 177,6	4157 ± 212,1	3712 ± 187 [®]	4429 ± 223,9
Pb	23,68 ± 1,76	24,2 ± 1,63	20,38 ± 1,90	21,76 ± 2,01	22,67 ± 1,93

Таблица 2. Суточная экскреция макро- и микроэлементов (мкг на 100 г массы) с мочой у крыс под влиянием гидрохлортиазида, индапамида, фуросемида и гипернатриевой диеты ($M \pm m$)

Элемент	Гипотиазид (n = 10)	Индапамид (n = 10)	Фуросемид (n = 10)	Натрия хлорид (n = 9)	Контроль (n = 16)
Al	31,71 ± 4,33	16,74 ± 4,47*	22,89 ± 1,33	44,8 ± 3,87 ^{®®}	29,64 ± 4,27
As	14,50 ± 1,48	8,09 ± 1,41***	12,53 ± 1,14	24,58 ± 3,70	16,83 ± 2,23
B	1,98 ± 0,09	0,73 ± 0,14	0,175 ± 0,09 [^]	3,62 ± 0,71 [®]	1,58 ± 0,59
Ca	1363 ± 189,7	471 ± 123,1 [®]	3416 ± 189,7 ^{^^}	1252 ± 127,4	1002 ± 101
Cd	0,82 ± 0,078***	0,28 ± 0,040 [®]	0,75 ± 0,11	0,61 ± 0,076	0,5 ± 0,031
Cl	9823 ± 798,5**	2056 ± 382,6	11801 ± 109 ^{^^}	24926 ± 196 ^{®®®}	3939,78 ± 262
Co	2,74 ± 0,49	1,25 ± 0,41	0,65 ± 0,74	2,53 ± 0,52	1,97 ± 0,50
Cr	5,85 ± 0,42***	2,06 ± 0,51	3,22 ± 0,42	3,78 ± 0,34 [®]	2,69 ± 0,45
Cu	80,11 ± 13,22	47,44 ± 18,48	98,32 ± 13,22	147,28 ± 20,26	109,19 ± 20,26
Fe	75,15 ± 19,46*	35,24 ± 11,84	82,39 ± 9,46 [^]	76,22 ± 19,75	47,18 ± 7,97
K	3188 ± 491,4	4292 ± 280,2	3133,2 ± 191,4	8994 ± 538,8 ^{®®®}	3880,7 ± 402,9
Li	16,47 ± 2,48	6,55 ± 2,22	21,03 ± 1,44 [^]	12,75 ± 2,1	12,89 ± 2,7
Mg	153,77 ± 7,25	79,78 ± 8,84***	189,01 ± 5,25	156,74 ± 15,08	185,72 ± 17,0
Mn	4,85 ± 0,53	2,59 ± 0,29 [®]	8,12 ± 0,50 [^]	7,5 ± 0,48 [®]	5,77 ± 0,58
Mo	0,21 ± 0,016	0,08 ± 0,01	0,42 ± 0,016 ^{^^}	0,29 ± 0,06	0,18 ± 0,04
Na	1388 ± 193	1347 ± 155,2	3061 ± 62,8 ^{^^}	17606 ± 180 ^{®®®}	1219 ± 187
Ni	6,18 ± 0,72	1,88 ± 0,48 [®]	6,44 ± 0,56 [^]	7,22 ± 1,07 [®]	4,21 ± 0,71
Se	11,97 ± 0,84**	54,37 ± 0,50 [®]	13,64 ± 3,77 ^{^^}	63,28 ± 0,50 ^{®®®}	35,45 ± 2,84
V	3,90 ± 1,27	4,69 ± 0,85	3,61 ± 1,62	9,45 ± 0,45 ^{®®®}	4,13 ± 1,98
Zn	1209 ± 353,4	1934 ± 172,1	1179 ± 154,6	1759 ± 112,1	1917 ± 359,2
Pb	2,23 ± 0,21***	4,73 ± 0,79	3,2 ± 0,68	5,67 ± 0,79	5,15 ± 0,31

Примечание:

* — достоверность гидрохлортиазид — контроль; # — достоверность индапамид — контроль;
^ — достоверность фуросемид — контроль; @ — достоверность гипернатриевая диета — контроль.

Значимость различий с контролем:

*, #, ^, @ — $p < 0,05$; **, ##, ^^, @@ — $p < 0,01$; ***, ###, ^^, @@@ — $p < 0,001$.

Через две недели применения гидрохлортиазида наблюдалось увеличение почечной экскреции Cl, Cr, Cd, Fe, а выведение с мочой Se, Pb было даже достоверно ниже контрольных цифр. В цельной крови, кроме прогнозируемого снижения концентрации K, Na, Cl, определено снижение концентрации Cr и В (табл. 1, 2).

Индапамид в применяемой дозе не вызывал изменения диуреза, а почечная экскреция Al, As, Ca, Mg, Mn, Ni даже оказалась сниженной, и лишь суточные потери Se были достоверно выше контрольного уровня, создавая угрозу развития селенового дефицита. В результате двухнедельного применения индапамида в цельной крови достоверно снизилась концентрация Al и увеличилась концентрация Cd и Cl.

При сравнении концентрации макро- и микроэлементов в крови крыс контрольной группы и животных, получавших фуросемид, обнаружено достоверное снижение уровня макроэлементов Na, K, Mg, Ca, а также эссенциальных микроэлементов В, Со, Cr, Mn при увеличении в цельной крови концентрации Li, Cl. Через две недели регулярного введения фуросемида почечная экскреция Ca, Cr, Cl, Fe, Li, Mn, Mo, Na, Ni оказалась увеличенной, что стало причиной соответствующих дефицитных состояний. Экскреция Se и В уменьшилась по сравнению с контролем (табл. 1, 2).

Таким образом, применение мочегонных средств (фуросемида, гидрохлортиазида и, в

меньшей степени, индапамида), как и гипернатриевая диета, вызывает ятрогенный дисэлементоз. Это может иметь негативные последствия для здоровья и раскрывает некоторые механизмы нежелательных побочных эффектов диуретиков. Так, Cr определяет толерантность к глюкозе, Со обладает гипотензивным и коронаролитическим свойствами, предупреждает развитие дегенеративных изменений нервной системы. Mn участвует в обмене липидов, формировании нейронных сетей, защищает нейроны от апоптоза. При дефиците В может нарушаться всасывание кальция и фосфатов [2, 6, 9].

Для повышения безопасности применения диуретиков, восстановления нарушенного ими элементного гомеостаза целесообразно вводить в диету комплекс недостающих макро- и микроэлементов.

ВЫВОДЫ

1. Избыточное потребление NaCl ведет к понижению концентрации K, Mg, Cr, Li, Mn, V, Zn Al, Cd и повышению Na, Cl, Ca и Cu в цельной крови.
2. Длительное применение диуретиков вызывает дисэлементозы, в частности фуросемид снижает концентрацию Na, K, Mg, Ca, В, Со, Cr, Mn и увеличивает содержание Li; гидрохлортиазид снижает концентрацию K, Cr, В, Cl; индапамид уменьшает концентрацию Al и увеличивает — Cd и Cl в цельной крови.

ЛИТЕРАТУРА

1. Бабенко Г.А. Микроэлементозы человека: патогенез, профилактика, лечение // Микроэлементы в медицине. — 2001. — Т. 2, вып. 1. — С. 2—5.
2. Громова О.А., Кудрин А.В. Нейрохимия макро- и микроэлементов. Новые подходы к фармакотерапии. — М.: Алев-В, 2001. — 271 с.
3. Зверев Я.Ф., Брюханов В.М. Фармакология и клиническое использование экстраренального действия диуретиков. — М.: Медицинская книга, 2000. — 181 с.
4. Лекарственные средства. Доказательная медицина: Справочник-путеводитель практикующего врача. — М.: ГЭОТАР-МЕД, 2006. — 794 с.
5. Ребров В.А., Громова О.А. Витамины и микроэлементы. — М.: Алев-В, 2001. — 647 с.
6. Современные методы анализа и оборудование в санитарно-гигиенических исследованиях / Под ред. Г.Г. Онищенко, Н.В. Шестопалова. — М.: ФГУП «Интерсэн», 1999. — 496 с.
7. Fausto D.S., Willams P.J. Biological chemistry of elements. — Cambridge, 2003. — 685 p.
8. Suter P.M. The effects of potassium, magnesium, calcium and fieber on risk of stroke. // Nutr-Rev. — 1999. — Vol. 57, № 3. — P. 84—88.

Поступила 02.03.2006 г.