

© Коллектив авторов, 2019

УДК 612.463.615.254.1.615.272.3

Балботкина Е.В., Спириденко Е.А., Каравашкина Т.А., Кутина А.В.

## Влияние ингибитора дипептидилпептидазы-4 на выведение ионов натрия и воды почками у крыс при изменениях водно-солевого баланса

Федеральное государственное бюджетное учреждение науки «Институт эволюционной физиологии и биохимии имени И.М. Сеченова» Российской академии наук, 194223, г. Санкт-Петербург, Россия, пр. Тореза, д. 44

Желудочно-кишечный тракт секретирует широкий спектр пептидов, регулирующих метаболические процессы и влияющих на функции почек и водно-солевой баланс. Эффекты данных биологически активных веществ можно усилить увеличением их периода полужизни путем угнетения фермента дипептидилпептидазы-4. **Цель исследования** – изучение экскреции ионов натрия и воды при угнетении дипептидилпептидазы-4 вилдаглиптином у крыс с различным состоянием водно-солевого баланса. **Методика.** Состояния гипернатриемии, гиперосмии или гипоосмии моделировали пероральным введением гипертонического и изотонического растворов NaCl и воды. **Результаты.** Вилдаглиптин вызвал дозозависимое снижение активности фермента дипептидилпептидазы-4 с максимумом эффекта при дозе 1 мг на 100 г массы тела. Его введение перед гипертонической натриевой нагрузкой увеличивало экскрецию натрия на 56%, усилило реабсорбцию осмотически свободной и свободной от натрия воды. Введение ингибитора дипептидилпептидазы-4 перед изотонической натриевой нагрузкой усиливало экскрецию натрия в той же степени, но не влияло на реабсорбцию воды. Инъекция вилдаглиптина, предваряющая водную нагрузку, вызвала антидиуретическую реакцию почек. **Заключение.** Блокада дипептидилпептидазы-4 вилдаглиптином способствует выведению из организма избыточного количества натрия и изменению реабсорбции воды в зависимости от концентрации ионов натрия в сыворотке крови, вероятно, за счет увеличения периода циркуляции кишечных регуляторных пептидов, секретирующихся в ответ на пероральные нагрузочные пробы NaCl. Данные процессы ускоряют восстановление водно-солевого гомеостаза в условиях поступления избытка натрия через желудочно-кишечный тракт.

**Ключевые слова:** вилдаглиптин; дипептидилпептидаза-4; натрийурез; почка; осмотически свободная вода; нагрузочные пробы.

**Для цитирования:** Балботкина Е.В., Спириденко Е.А., Каравашкина Т.А., Кутина А.В. Влияние ингибитора дипептидилпептидазы-4 на выведение ионов натрия и воды почками у крыс при изменениях водно-солевого баланса. *Патологическая физиология и экспериментальная терапия.* 2019; 63(3):73-80.

**DOI:** 10.25557/0031-2991.2019.03.73-80

**Для корреспонденции:** Балботкина Евгения Владимировна, мл. науч. сотр. лаб. физиологии почки и водно-солевого обмена, e-mail: Liravega@mail.ru

**Финансирование.** Работа выполнена при финансовой поддержке гранта РФФИ № 18-315-00291 мол\_а и средств государственного задания ИЭФБ РАН (№ г. р. АААА-А18-118012290371-3).

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

**Поступила** 14.08.2018

Balbotkina E.V., Spiridenko E.A., Karavashkina T.A., Kutina A.V.

### Effects of a dipeptidyl peptidase-4 inhibitor on urinary sodium and water excretion in rats with water-salt disbalance

I.M. Sechenov Institute of Evolutionary Physiology and Biochemistry of the Russian Academy of Sciences, Pr. Toreza 44, Saint-Petersburg 194223, Russia

The gastrointestinal tract secretes multiple peptides that regulate metabolic processes and influence the kidney function and water-salt balance. The effects of these biologically active substances can be intensified by increasing their half-life through inhibition of the dipeptidyl peptidase-4 (DPP-4) enzyme. **The aim of the study** was investigation of sodium and water excretion after inhibition of DPP-4 with vildagliptin in rats with different states of the water-salt balance. **Methods.** The hypernatremic, hyperosmotic and hypoosmotic states were modeled by oral administration of hypertonic and isotonic NaCl solutions or water. **Results.** Vildagliptin induced a dose-dependent decrease in the DPP-4 activity with a maximum effect of 1 mg per 100 g of body weight. Vildagliptin administration prior to the hypertonic sodium load increased sodium excretion by 56% and stimulated reabsorption of solute-free and sodium-free water. Administration of the DPP-4 inhibitor before the isotonic sodium load increased sodium excretion to the same degree without affecting the water reabsorption. A vildagliptin injection prior to the water load resulted in an antidiuretic

response of the kidneys. **Conclusion.** The inhibition of DPP-4 activity with vildagliptin promoted removal of excessive sodium from the body and changed the water reabsorption depending on the sodium concentration in the blood serum, presumably by prolonging circulation of the intestinal regulatory peptides secreted in response to oral NaCl load tests. These processes accelerate restoration of the water-salt homeostasis in the conditions of excessive sodium delivery through the gastrointestinal tract.

**Keywords:** vildagliptin; dipeptidyl peptidase-4; natriuresis; kidney; solute free water; loading tests.

**For citation:** Balbotkina E.V., Spiridenko E.A., Karavashkina T.A., Kutina A.V. Effects of a dipeptidyl peptidase-4 inhibitor on urinary sodium and water excretion in rats with water-salt disbalance. *Patologicheskaya Fiziologiya i Eksperimental'naya terapiya. (Pathological Physiology and Experimental Therapy, Russian Journal)*. 2019; 63(3):73-80. (in Russian).

**DOI:** 10.25557/0031-2991.2019.03.73-80

**For correspondence:** *Evgeniya V. Balbotkina*, Junior Researcher, Sechenov Institute of evolutionary physiology and biochemistry of the Russian academy of sciences, e-mail: Liravega@mail.ru

**Conflict of interest.** The authors declare no conflict of interest.

**Acknowledgments.** The work was supported by the Russian Foundation for Basic Research Grant № 18-135-00291 and funds of the state task of the IEPH RAS (No. AAAA-A18-118012290371-3).

**Information about authors:**

Balbotkina E.V., <https://orcid.org/0000-0001-8635-8131>

Spiridenko E.A., <https://orcid.org/0000-0003-0574-3711>

Karavashkina T.A., <https://orcid.org/0000-0001-8296-2921>

Kutina A.V., <https://orcid.org/0000-0002-8970-9854>

**Received** 14.08.2018

## Введение

В XX-XXI веках расширились знания о новом звене эндокринной системы – желудочно-кишечном тракте, секретирующем широкий спектр биологически активных веществ [1], среди которых наибольший интерес вызывают пептиды, обладающие анорексигенным и/или инсулинотропным действием [2, 3]. К представителям данной группы регуляторных пептидов относится глюкагоноподобный пептид-1 (ГПП-1), выделяемый в кровь L-клетками подвздошной кишки в ответ на поступление пищи [4]. Создан ряд его структурных и функциональных аналогов (миметиков), которые используются в терапии сахарного диабета 2 типа. ГПП-1 и его миметики не только стимулируют глюкозозависимую секрецию инсулина, но и влияют на пищевое поведение [3]. Показан их нейропротекторный эффект при болезни Альцгеймера, Паркинсона и других нейродегенеративных процессах [5]. Рецептор ГПП-1 обнаружен в кишечнике, поджелудочной железе, легких, сердце и различных отделах центральной нервной системы [6, 7]. Данные исследований на животных [8, 9] и человеке [10] подтверждают наличие рецепторов ГПП-1 в почке. Сравнительно новым направлением в изучении эффектов ГПП-1 и его миметиков стало исследование их влияния на функцию почек и поддержание водно-солевого баланса. Показано, что ГПП-1 секретируется в ответ на пероральное поступление не только нутриентов [11], но и растворов солей и воды как у

экспериментальных животных [12, 13], так и у человека [14]. Выявлено, что у крыс ГПП-1 и эксенатид стимулируют диурез и натрийурез за счет рецепторопосредованного угнетения активности Na/H-обменника 3-го типа в проксимальном канальце нефрона [8, 12, 15]. Эксенатид на фоне водной нагрузки увеличивает экскрецию осмотически свободной воды у животных [15] и человека [16], повышая приток канальцевой жидкости в дистальные отделы нефрона [12]. Физиологическое действие ГПП-1 непродолжительно (около 2 мин), так как он быстро разрушается ферментом дипептидилпептидазой-4 (ДПП-4) [7]. Субстратом для ДПП-4 является широкий спектр пептидов [17, 18]. Угнетение активности ДПП-4 продлевает и усиливает влияние кишечных регуляторных пептидов на углеводный обмен, в связи с чем ингибиторы ДПП-4, глиптины (вилдаглиптин, линоглиптин и др.), используются в терапии сахарного диабета 2 типа. Можно предполагать, что снижение активности ДПП-4 оказывает влияние и на водно-солевой баланс организма. Подобная перспектива может иметь важное практическое значение в терапии нарушений водно-солевого равновесия, вызванных различными причинами. *Цель исследования* – оценка действия вилдаглиптина на активность фермента ДПП-4 и функции почек при стандартном состоянии водно-солевого баланса, и его влияния на выведение избыточно поступивших воды и солей.

## Методика

Эксперименты проведены на самках крыс Вистар массой 141–266 г. Крыс содержали в пластиковых клетках с древесно-стружечным наполнителем (5 крыс в клетке) при контролируемой температуре. Животных содержали на стандартном рационе – гранулированный корм для грызунов (ПК-120, Лабораторкорм, Россия) при свободном доступе к воде. Вечером накануне эксперимента (в 17:00) у крыс забирали корм, сохраняя свободный доступ к воде. Обращение с животными, их содержание и проведение опытов соответствовало российским и международным правилам работы с лабораторными животными. Протоколы исследования одобрены этическим комитетом ИЭФБ РАН. Проведено 4 серии опытов. Ингибитор фермента ДПП-4, вилдаглиптин (“Matrix Scientific”, Колумбия), или его растворитель (0,9% раствор NaCl) вводили крысам внутривентрально, нагрузочные пробы проводили перорально (через резиновый зонд в желудок).

В I серии экспериментов у крыс определяли активность ДПП-4 плазмы, для чего забирали кровь через 30 и 60 мин после введения вилдаглиптина в разных дозах (табл. 1). Кровь получали из общей сонной артерии под золетилловым наркозом (Золетил, «Virbac», 5 мг/100 г массы тела (м.т.) внутримышечно), после чего животных декапитировали. Пробы собирали в охлажденные пробирки с  $K_3$ -ЭДТА («Sarstedt», Германия), немедленно центрифугировали при 2000 г и 4 °С в течение 15 мин на центрифуге MIKRO 22R («Hettich», Германия). Пробы плазмы крови хранили при -20 °С до проведения анализа.

Во II серии опытов исследовали функции почек на фоне введения вилдаглиптина (1 мг/100 г м.т.). Через 30 мин после введения препарата животных помещали в индивидуальные клетки-пеналы с проволочным дном и мерной пробиркой для сбора проб мочи при спонтанных мочеиспусканиях в течение 4 ч.

В III серии экспериментов определяли параметры сыворотки крови (осмоляльность, концентрация ионов натрия, хлоридов, креатинина) у животных в условиях измененного водно-солевого баланса (табл. 1). Контролем служила группа животных без введения вилдаглиптина (I серия). Кровь забирали в чистые пластиковые пробирки через 30 мин после экспериментального воздействия как описано выше и затем центрифугировали при 8000 г в течение 15 мин при комнатной температуре на центрифуге MIKRO 20 («Hettich», Германия) для получения сыворотки.

В IV серии экспериментов исследовано влияние вилдаглиптина на функцию почек в условиях измененного водно-солевого баланса. Вилдаглиптин инъекци-

ровали за 30 мин до нагрузочных проб (гипертоническая или изотоническая нагрузки NaCl, водная нагрузка) (табл. 1). Сбор мочи проводили аналогично описанному выше.

Активность ДПП-4 в плазме крови определяли колориметрическим методом (DPPIV/CD26 Assay Kit, США), измерение оптической плотности и расчет активности ДПП-4 проводили на микропланшетном ридере ELx808 («Bio-Tek Instruments», США). Осмоляльность сыворотки крови и мочи определяли криоскопическим методом на микроосмометре 3300 («Advanced Instruments», США), концентрацию креатинина – кинетическим методом по реакции Яффе без депротеинизации на автоматическом биохимическом анализаторе Erba XL-200 («Erba-Lachema», Чехия), концентрацию ионов натрия и хлоридов в сыворотке крови – с помощью ионоселективного блока автоматического биохимического анализатора Erba XL-200, ионов натрия в моче – на пламенном фотометре Sherwood-420 («Sherwood Scientific», Великобритания).

Диурез (V), экскрецию осмотически активных веществ ( $U_{Osm}$ , V), ионов натрия ( $U_{Na}$ , V) и хлоридов ( $U_{Cl}$ , V), клиренс креатинина ( $C_{Cr}$ ), осмотически свободной воды ( $C_{H_2O}$ ) и воды свободной от натрия ( $C_{H_2O}^{Na}$ ) рассчитывали по стандартным формулам и нормализовали на 100 г м.т. [19]. Суммарную экскрецию осмотически активных веществ, ионов, осмотически свободной и свободной от натрия воды за 1 ч эксперимента рассчитывали на основании проб мочи, полученных в интервале 0–60 мин [15]. Средние взвешенные величины функциональных параметров почки за 15-минутные интервалы (например, 0–15 мин, 16–30 мин и т. д.) были рассчитаны для каждого животного и усреднены в пределах экспериментальных групп. Полученные данные представлены как среднее значение  $\pm$  ошибка среднего. Сравнения между группами проводили с помощью критерия Стьюдента с поправкой Бонферрони на число сравнений. Различия считали статистически значимыми при  $p < 0,05$ .

## Результаты и обсуждение

Установлено, что внутривентрально введение вилдаглиптина вызывает дозозависимое снижение активности ДПП-4 (рис. 1). Доза вилдаглиптина 1 мг/100 г м.т. оказалась максимально эффективной из изученных, наибольшая ее активность проявлялась через 1 ч от момента введения препарата ( $p < 0,05$ ). Введение ингибитора ДПП-4 в этой дозе животным с неизменным водно-солевым балансом не оказало влияния на функциональные параметры почек (табл. 2). Таким образом, снижение активности фермента

ДПП-4 при отсутствии стимула для секреции кишечных регуляторных пептидов не влечет за собой каких-либо изменений осмо- и ионорегулирующей функций почек.

В IV серии опытов эффект вилдаглиптина на функции почек оценивали при изменении водно-солевого баланса, для чего моделировали состояния гипернатриемии, гиперосмии или гипоосмии пероральным введением гипертонического и изотонического растворов NaCl или воды (табл. 3).

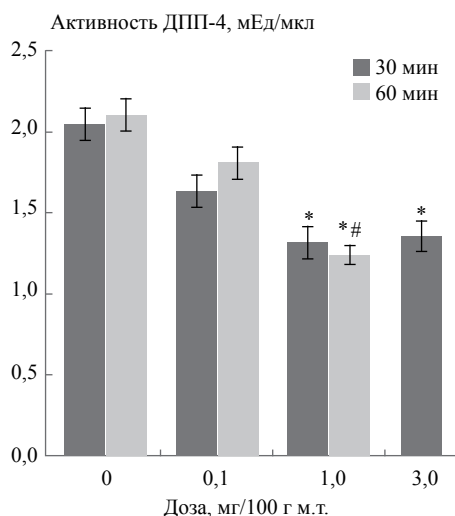


Рис. 1. Активность фермента ДПП-4 через 30 и 60 мин после введения вилдаглиптина в разных дозах. Значимые отличия ( $p < 0,05$ ) по сравнению: \* – с контролем, # – с предшествующей дозой.

Пероральная гипертоническая натриевая нагрузка увеличила осмоляльность сыворотки крови (гиперосмия) за счет развития гипернатриемии и гиперхлоремии (табл. 3). Пероральная изотоническая натриевая нагрузка не влияла на осмоляльность сыворотки крови, но вызвала некоторое увеличение концентрации ионов натрия и хлоридов относительно контрольных значений (табл. 3). Водная нагрузка приводила к развитию гипоосмии за счет значимого снижения концентрации ионов натрия и хлорид-ионов в сыворотке крови (табл. 3).

С учетом данных о снижении активности ДПП-4 после введения ингибитора и изменений показателей сыворотки крови у крыс после нагрузочных проб, в экспериментах с изменением водно-солевого баланса вилдаглиптин инъецировали за 30 мин до нагрузочных проб. Контролем служили соответствующие серии экспериментов с натриевыми или водной нагрузками без предварительного введения вилдаглиптина. Инъекция вилдаглиптина (0,1 мг/100 г м.т.) до пероральной гипертонической натриевой нагрузки вызывала увеличение диуреза до  $0,8 \pm 0,1$  мл и экскреции осмотически активных веществ до  $746 \pm 55$  мкОсмоль на 100 г м.т. (в контроле  $0,5 \pm 0,1$  мл и  $531 \pm 37$  мкОсмоль, соответственно,  $p < 0,05$ ), что было обусловлено практически двукратным увеличением выведения ионов натрия (рис. 2). Этот процесс сопровождался статистически значимым увеличением реабсорбции осмотически свободной воды до  $-1,7 \pm 0,1$  мл на 100 г м.т. (в контроле  $-1,3 \pm 0,1$  мл,  $p < 0,05$ ) и воды, свободной от натрия (рис. 2). Вилдаглиптин (1 мг/100 г м.т.) также способствовал выведению ионов натрия (рис. 2). Реабсорбция свободной от натрия (рис. 2) и осмотически свободной воды ( $-1,7 \pm 0,1$  мл на 100 г м.т.), а также экскреция осмотически активных веществ ( $734 \pm 58$  мкОсмоль на 100 г м.т.) были сопоста-

Таблица 1

Серии экспериментов и экспериментальные группы

Серия	Пероральная нагрузка на 100 г м.т.	Вилдаглиптин, (мг /100 г м.т.)	Тип эксперимента	n
I	-	0; 0,1; 1; 3	забор крови через 30 мин	40
		0; 0,1; 1	забор крови через 60 мин	30
II	-	0; 1	сбор мочи	20
III	1,8 мл 2,5% раствора NaCl	0	забор крови через 30 мин	10
	5 мл 0,9% раствора NaCl			10
	2 мл воды			10
IV	1,8 мл 2,5% раствора NaCl	0; 0,1; 1; 2	сбор мочи	40
	5 мл 0,9% раствора NaCl	0; 1; 2		30
	2 мл воды	0; 0,1; 1		30

вимы с таковыми при действии вилдаглиптина в дозе 0,1 мг на 100 г м.т. Аналогичные изменения происходили при увеличении дозы препарата до 2 мг на 100 г м.т. Диурез и экскреция осмотически активных веществ по сравнению с контролем статистически значимо возрастали до  $1,0 \pm 0,1$  мл и  $832 \pm 61$  мкОсмоль на 100 г м.т., соответственно, за счет увеличения экскреции натрия более чем в 2 раза (рис. 2). В той же степени изменялась реабсорбция воды, свободной от натрия (рис. 2). Реабсорбция осмотически свободной воды достигала  $1,8 \pm 0,1$  мл на 100 г м.т. ( $p < 0,05$ ). Во всех экспериментальных группах с гипертонической нагрузкой NaCl у крыс не менялась скорость клубочковой фильтрации (клиренс креатинина).

При изотонической натриевой нагрузке предварительная инъекция вилдаглиптина в дозе 1 мг на 100 г м.т. увеличивала экскрецию ионов натрия (рис. 2), что обусловило рост экскреции осмотически активных веществ до  $636 \pm 42$  мкОсмоль на 100 г м.т. (в контроле  $491 \pm 34$  мкОсмоль,  $p < 0,05$ ). Диурез и клиренс осмотически свободной воды статистически значимо не отличались от контрольных значений ( $1,4 \pm 0,2$  мл и  $-0,8 \pm 0,1$  мл по сравнению с  $0,9 \pm 0,1$  мл и  $-0,7 \pm 0,1$  мл на 100 г м.т., соответственно). Выведение свободной от натрия воды (рис. 2) и скорость клубочковой фильтрации также не менялись. При использовании вилдаглиптина в дозе 2 мг на 100 г м.т. наблюдалось стати-

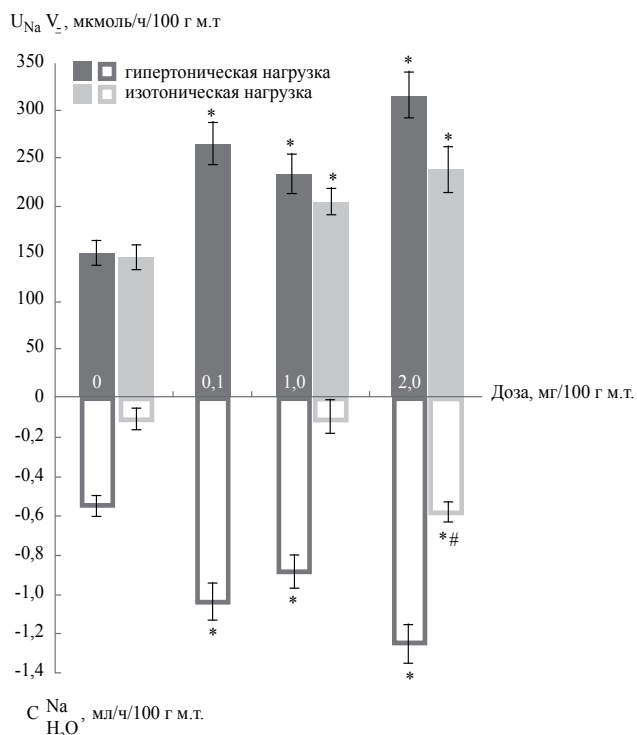


Рис. 2. Влияние вилдаглиптина на выведение натрия и свободной от натрия воды в условиях натриевых нагрузок. Данные представлены в виде  $M \pm m$ . Значимое отличие ( $p < 0,05$ ) по сравнению: \* – с контролем, # – с предшествующей дозой.

Таблица 2

Ионо- и осморегулирующая функции почек крыс после введения вилдаглиптина в дозе 1 мг/100 г м.т.

Параметры	Контроль	Препарат
Объем мочи, мл	$0,059 \pm 0,004$	$0,059 \pm 0,005$
$C_{H_2O}$ , мл	$-0,31 \pm 0,02$	$-0,37 \pm 0,03$
$C_{H_2O}^{Na}$ , мл	$0,032 \pm 0,009$	$0,013 \pm 0,009$
Средний $C_{Cr}$ , мл/мин	$0,32 \pm 0,02$	$0,28 \pm 0,02$
$U_{Osm} V$ , мкОсмоль	$111 \pm 7$	$128 \pm 10$
$U_{Na} V$ , мкмоль	$3,8 \pm 0,8$	$6,6 \pm 1,5$

Примечание. Величины указаны в виде  $M \pm m$  за 1 ч на 100 г м.т. \* – значимое отличие по сравнению с контролем ( $p < 0,05$ ).

Таблица 3

Осмоляльность и концентрация ионов в сыворотке крови крыс через 30 мин после пероральных водной и натриевых нагрузок

Параметр	Контроль	ВН	Нагрузка NaCl	
			изотоническая	гипертоническая
$P_{Osm}$ , мОсмоль/кг $H_2O$	$300 \pm 1$	$292 \pm 1^*$	$300 \pm 1$	$311 \pm 1^*$
$P_{Na}$ , ммоль/л	$144 \pm 1$	$136 \pm 1^*$	$147 \pm 1^*$	$149 \pm 1^*$
$P_{Cl}$ , ммоль/л	$103 \pm 1$	$95 \pm 1^*$	$109 \pm 1^*$	$111 \pm 1^*$

Примечание.  $P_{Osm}$  – осмоляльность сыворотки крови,  $P_{Na/Cl}$  – концентрация ионов натрия и хлоридов, ВН – водная нагрузка. Величины указаны в виде  $M \pm m$ . \* – значимое отличие по сравнению с контролем ( $p < 0,05$ ).

стически значимое увеличение выведения осмотически активных веществ до  $663 \pm 55$  мкОсмоль на 100 г м.т. и ионов натрия (рис. 2) относительно контроля как и при действии предшествующей дозы. Значительно возрасла реабсорбция свободной от натрия воды (рис. 2) и, в меньшей степени, осмотически свободной воды с  $-0,7 \pm 0,1$  до  $-1,1 \pm 0,1$  мл, наблюдалось умеренное увеличение клиренса креатинина с  $0,32 \pm 0,01$  до  $0,35 \pm 0,01$  мл/мин/100 г м.т. ( $p < 0,05$ ).

Выявленное увеличение выведения изотонической и гипертонической пероральных натриевых нагрузок при действии вилдаглиптина подтверждает, что продолжение циркуляции кишечных регуляторных пептидов в кровотоке оказывает влияние на ионорегулирующую функцию почек.

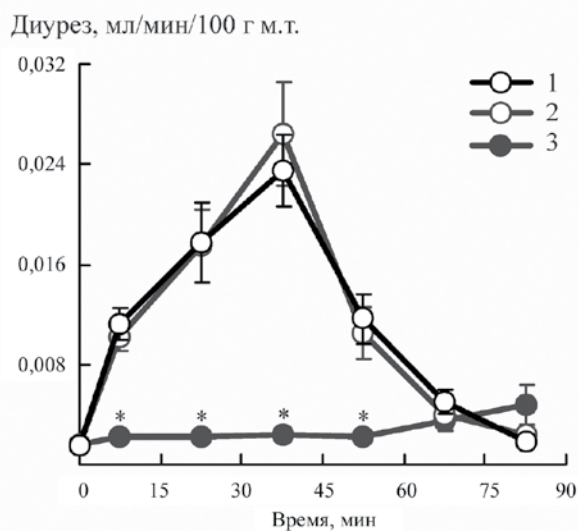
Известно, что введение миметика ГПП-1 эксенатида способствует ускорению и увеличению выведения почками избытка воды из организма [15]. Ожидалось, что увеличение периода полужизни кишечных регуляторных пептидов, путем угнетения разрушающего их фермента, может оказывать подобное влияние. Однако в ходе эксперимента были получены несколько иные данные. При введении ингибитора ДПП-4 (0,1 мг на 100 г м.т.) за 30 мин до водной нагрузки было выявлено кратковременное (первые 15 мин) статистически значимое увеличение выведения ионов на-

трия, изменения остальных показателей не происходило.

При увеличении дозы вилдаглиптина до 1 мг на 100 г м.т. наблюдался антидиуретический эффект (рис. 3). Диурез и выведение свободной от натрия воды уменьшались до  $0,13 \pm 0,02$  и  $0,09 \pm 0,02$  мл на 100 г м.т., соответственно, реабсорбция осмотически свободной воды достигала  $-0,31 \pm 0,02$  мл на 100 г м.т. Значения контрольной группы после водной нагрузки составляли  $1,0 \pm 0,1$ ;  $0,9 \pm 0,1$  и  $0,4 \pm 0,1$  мл на 100 г м.т., соответственно. Выведение осмотически активных веществ, ионов натрия и клиренс креатинина не менялись. Таким образом, малая доза вилдаглиптина вызывала кратковременный натрийурез, а максимальная эффективная доза препарата – антидиуретическую реакцию почек.

Поддержание или нормализация состояния внутренней среды организма при минимальном воздействии на физиологические процессы представляет огромный интерес для исследователей и имеет значение в клинической практике. Увеличение периода циркуляции кишечных регуляторных пептидов под воздействием вилдаглиптина способствует ускорению выведения из организма избыточного количества натрия, что приводит к восстановлению гомеостаза в условиях перорального поступления избытка натрия. Аналогичный эффект описан для нормализации уровня глюкозы в крови после приема пищи [20]. Эта особенность действия вилдаглиптина может способствовать созданию оптимальных условий для функционирования сердечно-сосудистой системы у пациентов с сахарным диабетом 2 типа за счет экскреции поступающего с пищей натрия.

Механизм ускорения выведения натрия после нагрузочных проб при действии ингибитора ДПП-4 может быть связан с сочетанным влиянием на почки кишечных регуляторных пептидов (в том числе ГПП-1), снижающих реабсорбцию ионов в проксимальном сегменте нефрона, и других гормонов, регулирующих транспорт натрия в дистальном отделе. В частности, увеличение объема циркулирующей крови после изотонической нагрузки NaCl приводит к уменьшению секреции вазопрессина и альдостерона [21], что вызывает снижение как реабсорбции воды, так и натрия. Дополнительное их поступление из проксимального канальца под воздействием кишечных регуляторных пептидов ускоряет выведение натрия и воды почками. В условиях гипернатриемии, вызванной гипертонической нагрузкой NaCl, повышается секреция ГПП-1, вазопрессина, возможно, других натрийуретических факторов [12, 21]. Их совместное влияние на транспорт натрия и воды в почках приводит к зна-



**Рис. 3.** Влияние ингибитора ДПП-4 на динамику диуреза после водной нагрузки у крыс. Данные представлены в виде  $M \pm m$ . 1 – водная нагрузка (контроль), 2 и 3 – водная нагрузка + вилдаглиптин в дозе 0,1 и 1 мг на 100 г м.т., соответственно. \* – значимое отличие по сравнению с контролем ( $p < 0,05$ ).

чимому угнетению реабсорбции натрия в почечных канальцах при одновременном усилении обратного всасывания осмотически свободной воды. Механизм развития антидиуреза при введении вилдаглиптина перед водной нагрузкой в настоящий момент не вполне понятен и требует дальнейшего изучения. Вероятно, в максимальной эффективной дозе ингибитор ДПП-4 может не только продлевать период полужизни кишечных регуляторных пептидов, но и увеличивать впоследствии количество продуктов распада данных пептидов. В случае с ГПП-1 это может вызвать антидиурез, поскольку известно, что экзендин-(9-39) (продукт деградации ГПП-1) является антагонистом рецепторов ГПП-1 и обладает антидиуретическими свойствами [15].

### Выводы

1. Снижение активности фермента ДПП-4 вилдаглиптином при отсутствии стимула для секреции кишечных регуляторных пептидов не приводит к изменению экскреции осмотически активных веществ и воды почками.

2. Вилдаглиптин в максимально эффективной дозе уменьшает выведение воды после водной нагрузки. Механизм развития подобного эффекта требует дальнейшего изучения.

3. Вилдаглиптин оказывает влияние на ионорегулирующую функцию почек, увеличивая выведение избыточного количества натрия как после пероральной гипертонической натриевой нагрузки (на 56%), так и после изотонической (на 40%), вероятно, за счет prolongации периода циркуляции кишечных регуляторных пептидов. Гипертоническая нагрузка NaCl вызывает значительный рост реабсорбции осмотически свободной и свободной от натрия воды (на 33% и 62%, соответственно). После изотонической нагрузки NaCl усиления реабсорбции воды не наблюдается. Данные процессы ускоряют восстановление водно-солевого гомеостаза в условиях поступления избытка натрия через желудочно-кишечный тракт.

### Литература

1. Rehfeld J.F. Gastrointestinal hormones and their targets. *Adv. Exp. Med. Biol.* 2014; 817: 157-75.
2. Irwin N., Flatt P.R. Enteroendocrine hormone mimetics for the treatment of obesity and diabetes. *Curr. Opin. Pharmacol.* 2013; 13(6): 989-95.
3. Andersen A., Lund A., Knop F.K., Vilsboll T. Glucagon-like peptide 1 in health and disease. *Nat. Rev. Endocrinol.* 2018; 14(7): 390-403.

4. Jorsal T., Rhee N.A., Pedersen J., Wahlgren C.D., Mortensen B., Jepsen S.L. et al. Enteroendocrine K and L cells in healthy and type 2 diabetic individuals. *Diabetologia.* 2018; 61(2): 284-94.
5. Calsolaro V., Edison P. Novel GLP-1 (glucagon-like peptide-1) analogues and insulin in the treatment for Alzheimer's disease and other neurodegenerative diseases. *CNS Drugs.* 2015; 29(12): 1023-39.
6. Jia X., Alam M., Ye Y., Bajaj M., Birnbaum Y. GLP-1 receptor agonists and cardiovascular disease: a meta-analysis of recent cardiac outcome trials. *Cardiovasc. Drugs Ther.* 2018; 32(1): 65-72.
7. Holst J.J. The physiology of glucagon-like peptide 1. *Physiol. Rev.* 2007; 87(4): 1409-39.
8. Crajoinas R.O., Oricchio F.T., Pessoa T.D., Pacheco B.P., Lessa L.M., Malnic G. et al. Mechanisms mediating the diuretic and natriuretic actions of the incretin hormone glucagon-like peptide-1. *Am. J. Physiol. Renal Physiol.* 2011; 301(2): F355-63.
9. Pezeshki A., Muench G.P., Chelikani P.K. Short communication: expression of peptide YY, proglucagon, neuropeptide Y receptor Y2, and glucagon-like peptide-1 receptor in bovine peripheral tissues. *J. Dairy Sci.* 2012; 95(9): 5089-94.
10. Fujita H., Morii T., Fujishima H., Sato T., Shimizu T., Hosoba M. et al. The protective roles of GLP-1R signaling in diabetic nephropathy: possible mechanism and therapeutic potential. *Kidney Int.* 2014; 85(3): 579-89.
11. Bodnaruc A.M., Prudhomme D., Blanchet R., Giroux I. Nutritional modulation of endogenous glucagon-like peptide-1 secretion: a review. *Nutr. Metab. (Lond).* 2016; 13: 92.
12. 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.* 2016; 28(4): 1-8.
13. Наточин Ю.В., Кутина А.В., Марина А.С., Шахматова Е.И. Стимул секреции глюкагоноподобного пептида-1 у крыс. *Докл. АН.* 2018; 479(5): 593-6.
14. Марина А.С., Кутина А.В., Шахматова Е.И., Балботкина Е.В., Наточин Ю.В. Стимуляция секреции глюкагоноподобного пептида-1 водной нагрузкой у человека. *Докл. АН.* 2014; 459(1): 121-4.
15. Kutina A.V., Marina A.S., Shakhmatova E.I., Natochin Yu.V. Physiological mechanisms of increase in renal solute-free water clearance by glucagon-like peptide-1 mimetic. *Clin. Exp. Pharmacol. Physiol.* 2013; 40(8): 510-7.
16. Балботкина Е.В., Баллюзек М.Ф., Воловникова В.А., Наточин Ю.В., Шахматова Е.И. Ионорегулирующая и водовывделительная функции почек при сахарном диабете 2 типа. *Сахарный диабет.* 2016; 19(1): 64-71.
17. Mentlein R., Gallwitz B., Schmidt W.E. Dipeptidyl-peptidase IV hydrolyses gastric inhibitory polypeptide, glucagon-like peptide-1(7-36) amide, peptide histidine methionine and is responsible for their degradation in human serum. *Eur. J. Biochem.* 1993; 214(3): 829-35.
18. Lambeir A.M., Proost P., Scharpe S., De Meester I. A kinetic study of glucagon-like peptide-1 and glucagon-like peptide-2 truncation by dipeptidyl peptidase IV, in vitro. *Biochem. Pharmacol.* 2003; 64: 1753-6.
19. Наточин Ю.В., ред. *Почка: Справочник врача.* Санкт-Петербург; Изд-во С.-Петербургского университета; 1997.
20. Davis T.M. Dipeptidyl peptidase-4 inhibitors: pharmacokinetics, efficacy, tolerability and safety in renal impairment. *Diabetes Obes. Metab.* 2014; 16(10): 891-9.
21. Вандер А. *Физиология почек. 5-е изд.* СПб; Издательство «Питер»; 2000.

## References

1. Rehfeld J.F. Gastrointestinal hormones and their targets. *Adv. Exp. Med. Biol.* 2014; 817: 157-75.
2. Irwin N., Flatt P.R. Enteroendocrine hormone mimetics for the treatment of obesity and diabetes. *Curr. Opin. Pharmacol.* 2013; 13(6): 989-95.
3. Andersen A., Lund A., Knop F.K., Vilsboll T. Glucagon-like peptide 1 in health and disease. *Nat. Rev. Endocrinol.* 2018; 14(7): 390-403.
4. Jorsal T., Rhee N.A., Pedersen J., Wahlgren C.D., Mortensen B., Jepsen S.L. et al. Enteroendocrine K and L cells in healthy and type 2 diabetic individuals. *Diabetologia.* 2018; 61(2): 284-94.
5. Calsolaro V., Edison P. Novel GLP-1 (glucagon-like peptide-1) analogues and insulin in the treatment for Alzheimer's disease and other neurodegenerative diseases. *CNS Drugs.* 2015; 29(12): 1023-39.
6. Jia X., Alam M., Ye Y., Bajaj M., Birnbaum Y. GLP-1 Receptor agonists and cardiovascular disease: a meta-analysis of recent cardiac outcome trials. *Cardiovasc. Drugs Ther.* 2018; 32(1): 65-72.
7. Holst J.J. The physiology of glucagon-like peptide 1. *Physiol. Rev.* 2007; 87(4): 1409-39.
8. Crajoinas R.O., Oricchio F.T., Pessoa T.D., Pacheco B.P., Lessa L.M., Malnic G. et al. Mechanisms mediating the diuretic and natriuretic actions of the incretin hormone glucagon-like peptide-1. *Am. J. Physiol. Renal Physiol.* 2011; 301(2): F355-63.
9. Pezeshki A., Muench G.P., Chelikani P.K. Short communication: expression of peptide YY, proglucagon, neuropeptide Y receptor Y2, and glucagon-like peptide-1 receptor in bovine peripheral tissues. *J. Dairy Sci.* 2012; 95(9): 5089-94.
10. Fujita H., Morii T., Fujishima H., Sato T., Shimizu T., Hosoba M. et al. The protective roles of GLP-1R signaling in diabetic nephropathy: possible mechanism and therapeutic potential. *Kidney Int.* 2014; 85(3): 579-89.
11. Bodnaruc A.M., Prudhomme D., Blanchet R., Giroux I. Nutritional modulation of endogenous glucagon-like peptide-1 secretion: a review. *Nutr. Metab. (Lond).* 2016; 13: 92.
12. Kutina A.V., Golosova D.V., Marina A.S., Shakhmatova E.I., Natochin Yu.V. Role of vasopressin in the regulation of renal sodium excretion: interaction with glucagon-like peptide-1. *J. Neuroendocrinol.* 2016; 28(4): 1-8.
13. Natochin Yu.V., Kutina A.V., Marina A.S., Shakhmatova E.I. Stimulus for glucagon-like peptide 1 secretion in rats. *Dokl. Biol. Sci.* 2018; 479(1): 57-9.
14. Marina A.S., Kutina A.V., Shakhmatova E.I., Balbotkina E.V., Natochin Yu.V. Stimulation of glucagon-like peptide-1 secretion by water loading in human. *Dokl. Biol. Sci.* 2014; 459(1): 323-5.
15. Kutina A.V., Marina A.S., Shakhmatova E.I., Natochin Yu.V. Physiological mechanisms of increase in renal solute-free water clearance by glucagon-like peptide-1 mimetic. *Clin. Exp. Pharmacol. Physiol.* 2013; 40(8): 510-7.
16. Balbotkina E.V., Ballyuzek M.F., Volovnikova V.A., Natochin Yu.V., Shakhmatova E.I. Ion- and osmoregulating renal functions in patients with type 2 diabetes mellitus. *Sakharnyy diabet.* 2016; 19(1): 64-71. (in Russian)
17. Mentlein R., Gallwitz B., Schmidt W.E. Dipeptidyl-peptidase IV hydrolyses gastric inhibitory polypeptide, glucagon-like peptide-1(7-36) amide, peptide histidine methionine and is responsible for their degradation in human serum. *Eur. J. Biochem.* 1993; 214(3): 829-35.
18. Lambeir A.M., Proost P., Scharpe S., De Meester I. A kinetic study of glucagon-like peptide-1 and glucagon-like peptide-2 truncation by dipeptidyl peptidase IV, in vitro. *Biochem. Pharmacol.* 2003; 64: 1753-6.
19. Natochin Yu.V., eds. *Kidney: Doctor directory. [Pochka: Spravochnik vracha].* Saint-Petersburg; Izd-vo S.-Peterburgskogo universiteta; 1997. (in Russian)
20. Davis T.M. Dipeptidyl peptidase-4 inhibitors: pharmacokinetics, efficacy, tolerability and safety in renal impairment. *Diabetes Obes. Metab.* 2014; 16(10): 891-9.
21. Vander A.J. *Renal physiology. 5th ed.* NY; McGraw-Hill; 1995.

## Сведения об авторах:

**Балботкина Евгения Владимировна**, мл. науч. сотр. лаб. физиологии почки и водно-солевого обмена, e-mail: Liravega@mail.ru;

**Стириденко Екатерина Александровна**, ст. лаборант-исследователь лаб. физиологии почки и водно-солевого обмена, e-mail: kate-yovin@mail.ru;

**Каравашкина Татьяна Анатольевна**, канд. мед. наук, науч. сотр. лаб. физиологии почки и водно-солевого обмена, e-mail: tanajkan@yandex.ru;

**Кутина Анна Вячеславовна**, канд. мед. наук, зав. лаб. физиологии почки и водно-солевого обмена, e-mail: kutina\_anna@mail.ru