

# Молекулярно-биологические проблемы создания лекарственных средств и изучение механизма их действия

© Коллектив авторов, 2005

Т. А. Замощина, Л. Н. Новицкая, Е. В. Иванова, А. В. Матвеевко,  
А. С. Саратиков

## ВЛИЯНИЕ АНИОННОГО КОМПОНЕНТА И ВРЕМЕНИ НАЗНАЧЕНИЯ СОЛЕЙ ЛИТИЯ НА СУТОЧНУЮ ДИНАМИКУ ВЫВЕДЕНИЯ ЛИТИЯ С МОЧОЙ У КРЫС

Сибирский государственный медицинский университет, Томск

Введение солей лития в утреннюю фазу суток не нарушает естественный ритм выведения катиона из организма. Из исследованных препаратов лития при вечернем назначении только лития оксидуриат не изменял суточную динамику концентрации катиона в моче. При утреннем назначении хлорида и аспартата лития анионный компонент солей замедляют выведение  $Li^+$  с мочой.

Основным путем выведения лития из организма является экскреция его с мочой. Введение солей лития сопровождается усилением диуреза, при этом анионный компонент солей лития может усиливать или ослаблять влияние катиона лития на процессы мочеобразования [1]. Известны ритмомодулирующие свойства солей лития [2]. В наших исследованиях выявлены особенности суточной динамики почечной экскреции ионов лития, натрия, калия и кальция у крыс в зависимости от циркадианной фазы назначения лития оксидуриата [3]. В настоящей работе изучены влияние анионного компонента неорганических и органических солей лития, а также циркадианного времени назначения препаратов на суточную динамику выведения катиона лития с мочой у крыс.

### Материалы и методы

Эксперименты проводили в период зимнего солнцестояния. Крыс-самцов (73 особи) массой 200–250 г содержали в условиях естественного освещения. В течение 6 дней 6 групп крыс (8–9 животных в каждой) получали утром (8.00) или вечером (20.00) соли лития в изоэффективных (по тестам психотропной активности) дозах: карбонат — 5 мг/кг в желудок через зонд, хлорид — 5 мг/кг, оксидуриат — 10 мг/кг и аспарат — 8 мг/кг внутримышечно (дилитиевая соль N-ацетил-L-аспартата получена в Волгоградской медицинской академии [4]). Затем на 6 день введения животных помещали в индивидуальные обменные клетки со свободным доступом к пище и воде и, начиная с 9.00, в течение суток собирали пробы мочи каждые 4 ч [5]. В моче определяли концентрацию лития методом пламенной фотометрии [6] на Flammenphotometr-III (Германия).

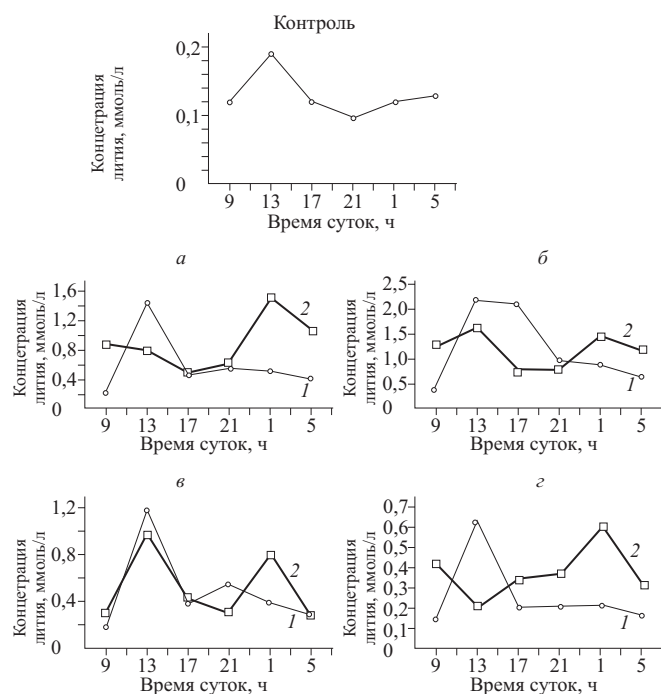
Для обработки полученных данных использовали одно- и двухфакторный (ANOVA) дисперсионный анализ, метод линейных контрастов [7] и косинор-анализ [8].

### Результаты и их обсуждение

Исследование суточной динамики концентрации эндогенного лития в моче интактных животных (рисунок, контроль) показало, что его наибольший уровень наблюдался в интервале с 9 до 13 ч (критерий Фишера  $F = 2,74$ ;  $P = 0,03$ ), а наименьший — с 17 до 01 ч ( $F = 7,86$ ;  $P = 0,01$ ), поэтому косинор-анализ выявил 23-часовой ритм, акрофаза которого приходилась на первую половину дня (6.50 – 10.19 – 13.34).

При введении лития хлорида в утренние часы суток пик концентрации катиона наблюдается в интервале с 9 до 13 ч ( $F = 67,07$ ;  $P < 0,0001$ ), в другие промежутки времени литий выводится сравнительно равномерно (рисунок, а). После вечерних инъекций препарата максимум и минимум этого показателя приходится на промежутки с 21 до 01 ч ( $F = 39,29$ ;  $P < 0,0001$ ) и с 13 до 17 ч ( $P < 0,0001$ ) соответственно. Следовательно, при утреннем и вечернем введении лития хлорида сохраняется неравномерность экскреции катиона в течение суток, что подтвердил и косинор-анализ. В обеих группах концентрация лития в моче изменяется с 24-часовой периодичностью с акрофазами в 14.32 (13.34 – 14.32 – 15.59) при утреннем назначении препарата и в 3.38 (2.42 – 3.38 – 5.02) — при вечернем.

Иная динамика уровня катиона в моче выявляется при введении лития карбоната (рисунок, б). В условиях утреннего назначения препарата максимальная концентрация лития отмечается в пробе с 13 до 17 ч ( $F = 62,16$ ;  $P < 0,0001$ ), аналогично динамике катиона у контрольных крыс и животных, получавших лития хлорид. Затем в интервале с 17 до 21 ч уровень лития уменьшается ( $P < 0,0001$ ) и остается таковым до 05 ч ночи, минимальная концентрация катиона имеет место в промежутке с 05 до 09 ч утра ( $P < 0,0001$ ). При вечернем назначении лития карбоната концентрация лития достигает максимальных значений с 21 до 01 ч ( $F = 10,06$ ;  $P < 0,0001$ ) и сохраняется на том же уровне до 13 ч. В пробах с 13 до 21 ч ( $P < 0,0001$ ) регистриру-



Суточная динамика концентрации лития в моче крыс при введении лития хлорида (*а*), лития карбоната (*б*), лития оксибутирата (*в*) и лития аспартата (*г*) в различные фазы суток: 1 — введение препарата утром (08 ч), 2 — введение препарата вечером (20 ч)

ется наименьшее содержание катиона в моче. Судя по результатам косинор-анализа, экскреция лития действительно имеет суточную периодичность, причем акрофаза при инъекциях препарата в 8.00 приходится на дневные часы (15.09 – 16.03 – 17.00), а при введении в 20.00 — на утренние (4.12 – 8.02 – 11.43), что в целом соответствовало результатам дисперсионного анализа.

Суточная динамика концентрации катиона в моче животных при введении им в утренние часы лития оксибутирата (рисунок, *в*) была сходна с таковой при назначении животным лития хлорида — максимум показателя отмечен в пробе с 09 до 13 ч, а минимум — с 05 до 09 ч ( $F = 38,19; P < 0,001$ ). Это подтвердил и коси-

нор-анализ: акрофаза 24-часового ритма уровня лития в моче соответствует дневному времени (14.09 – 15.01 – 16.24). При вечерних инъекциях препарата, как и в контроле, пик концентрации катиона сохраняется в промежутке с 09 до 13 ч, но появляется и второй такой же пик в интервале с 21 до 01 ч ( $F = 19,09; P < 0,001$ ). В другие временные точки содержание лития в пробах практически одинаково за исключением пробы с 01 до 05 ч, когда регистрируется минимум концентрации катиона ( $P < 0,001$ ). Полученные результаты подтвердил косинор-анализ, согласно которому выведение катиона при вечернем назначении лития оксибутирата осуществляется по закону суточного ритма с акрофазой в 14.24 – 5.51 – 19.58.

При назначении крысам в утренние часы другой органической соли лития — аспартата — суточная динамика выведения катиона существенно не отличается от соответствующих показателей у животных, получавших в эти же часы суток лития оксибутират, что подтвердил и косинор-анализ. Катион выводится с 24-часовой периодичностью с акрофазой в дневные часы (11.45 – 13.48 – 15.14), что соответствовало динамике выведения лития в контроле. При вечерних инъекциях лития аспартата в интервале с 21 до 01 ч уровень лития в моче превышает таковой во всех дневных (09 – 17 ч) и ночной (01 – 05 ч) пробах ( $F = 7,11; P < 0,001$ ), а в интервале с 05 до 09 ч меньше, чем в пробе с 09 до 13 ч ( $P < 0,0001$ ) (рисунок, *г*). Тем не менее, косинор-анализ показал, что литий выводится согласно 24-часовому ритму с акрофазой в ночное время (21.44 – 0.57 – 4.19).

Таким образом, анионный компонент солей лития изменяет суточную динамику экскреции катиона с мочой. Характер этого влияния определяется циркадианной фазой назначения препаратов. Введение солей лития в утренние часы суток не нарушает естественный ритм выведения катиона из организма. При вечернем назначении только лития оксибутират не влияет на суточную динамику концентрации лития в моче, наблюдаемую у животных контрольной группы.

Для человека и млекопитающих известен циркадианный ритм функционирования почек [9]. Активность почечной Na-K-АТФазы крыс, принимающей участие в выведении одновалентных катионов, в том числе, вероятно, и экзогенного лития [10], также имеет суточную динамику [11, 12]. При нагрузке солями лития отмечается циркадианный ритм мочевой экскреции катиона с максимумом в активный период жизни животных — в ночное время [13]. Согласно нашим экспериментам, циркадианный ритм экскреции лития выявляется всегда при введении животным солей лития, но пик его концентрации определяется фазой назначения препаратов. Если назначение экзогенного лития предшествует максимальной концентрации катиона в моче у контрольных животных (утренние и дневные часы), то этот максимум сохраняется. Нагрузка солями лития в вечерние часы суток сдвигает “контрольный” пик и соответствующую акрофазу 24-часо-

#### Среднесуточная концентрация лития в моче крыс при введении солей лития ( $M \pm m; n = 8 - 9$ )

Препарат, время введения	Концентрация лития, мм/л
Контроль	0,13 ± 0,007
Лития хлорид	8.00 0,61 ± 0,06*
	20.00 0,90 ± 0,05**
Лития карбонат	8.00 1,14 ± 0,11*
	20.00 1,17 ± 0,06*
Лития оксибутират	8.00 0,52 ± 0,06*
	20.00 0,47 ± 0,06*
Лития аспаргат	8.00 0,25 ± 0,03*
	20.00 0,38 ± 0,03**

**Примечание:** \* —  $P < 0,0001$  по сравнению с контролем, # —  $P < 0,001$  по сравнению с группой, получавшей тот же препарат утром.

вого ритма концентрации лития в моче на поздние ночные или ранние утренние часы. Вечернее назначение карбоната или оксибутирата лития сопровождается двумя пиками концентрации катиона — утренним, соответствующим контролю, и вечерним, зависящим от времени введения препарата. Анализируя суточную динамику концентрации лития в моче, следует отметить, что, независимо от времени назначения препаратов, уровень катиона в моче крыс достигает максимума через 5 ч после введения его солей.

Среднесуточная концентрация лития в моче зависит от введенной дозы соли лития в пересчете на содержание катиона в молекуле: карбонат — 0,95 мг/кг лития, хлорид — 0,82 мг/кг, оксибутират и аспаргат — по 0,63 мг/кг. Несмотря на равное содержание катиона в органических солях лития и одинаковый способ их введения в организм, при утреннем назначении лития аспартата концентрация катиона в моче в 2 раза ниже, чем при введении лития оксибутирата. По-видимому, не только ГОМК-анион, как было установлено ранее [14], но и аспаргат-анион способствуют кумуляции катиона лития в организме, при этом эффект аспаргат-аниона выражен в большей степени.

Таким образом, особенности суточной динамики выведения катиона лития с мочой у крыс определяются анионным компонентом соли и циркадианной фазой назначения препаратов лития.

## ЛИТЕРАТУРА

1. О. А. Горянов, *Автореф. дис. канд. мед. наук*, Смоленск (1981).

2. P. Sudramanian, V. P. Menon, F. V. Arokiam, et al., *Chronobiol. Int.*, **15**(1), 29 – 38 (1998).
3. Т. А. Замошина, М. В. Мелешко, Е. В. Иванова, Л. Н. Новицкая, *Тез. докл. Всероссийской науч. конф. “Актуальные проблемы экспериментальной и клинической фармакологии”*, Санкт-Петербург (1999), с. 75.
4. Сергеев, В. И. Петров, И. А. Григорьев, *Тез. докл. Всероссийской науч. конф. “Актуальные проблемы экспериментальной и клинической фармакологии”*, Санкт-Петербург (1999), с. 182.
5. Е. Б. Берхин, Ю. И. Иванов, *Методы экспериментального исследования почек и водно-солевого обмена*, Барнаул (1972), сс. 19 – 47.
6. Н. И. Тарасевич, К. А. Семенов, А. Д. Хлыстова, *Методы спектрального и химико-спектрального анализа*, Моск. ун-т, Москва (1973), сс. 214 – 228.
7. В. П. Леонов, *Обработка экспериментальных данных на программируемых микрокалькуляторах*, Томск. ун-т, Томск (1990), сс. 108 – 135.
8. В. М. Ерошенко, А. А. Сорокин, *Алгоритмы и программы. Информационный бюллетень ГФАП СССР (1980)*.
9. Ю. В. Наточин, *Физиология водно-солевого обмена*, Наука, Санкт-Петербург (1993), сс. 232 – 263.
10. С. Н. Орлов, *Успехи соврем. биол.*, **100**(5), 203 – 215 (1985).
11. Н. В. Плаксен, *Автореф. дис. канд. мед. наук*, Владивосток (1986).
12. J. A. Bakkeren, J. A. Van den Back and S. Bonting, *Pflugers Arch.*, **325**(1), 77 – 84 (1971).
13. D. J. Shirley, S. J. Walter and T. Zewde, *J. Physiol.*, **408**, 67 – 76 (1989).
14. Ю. А. Пилипенко, *Автореф. дис. канд. мед. наук*, Москва (1978).

Поступила 09.03.04.

## EFFECTS OF THE ANION TYPE AND THE TIME OF ADMINISTRATION OF LITHIUM SALTS ON THE DAILY DYNAMICS OF LITHIUM URINARY EXCRETION IN RATS

T. A. Zamoshchina, L. N. Novitskaya, E. V. Ivanova, A. V. Matveenko, and A. S. Saratikov

Siberian State Medical University, Tomsk, Russia

The introduction of lithium salts in the early phase of the diurnal cycle does not interfere with the natural rhythm of elimination of this cation from the organism. In the case of administration in the late phase of the diurnal cycle, all substances except for lithium oxybutyrate affected the diurnal dynamics of lithium in the urine. The early administration of lithium chloride and aspartate, the anion components of salts delayed the urinary excretion of  $\text{Li}^+$ .