

В. П. Пішак, Ю. Є. Роговий, Л. О. Філіпова, Є. С. Степанова

Патогенетичне значення простаноїдів у порушенні реабсорбції іонів натрію за умов розвитку гострої ниркової недостатності

В исследованиях на белых нелинейных крысах-самцах на модели острой почечной недостаточности - сулемовой нефропатии показано патогенетическое значение в нарушении главного энергозависимого процесса почек - реабсорбции ионов натрия, увеличения содержания в корковом веществе почек тромбоксана A_2 и простагландина $F_{2\alpha}$. Выявленная отрицательная корреляционная связь между концентрацией ионов натрия в плазме крови и увеличенным содержанием простагландина E_2 в почечном сосочке объясняется гиперфункцией интерстициальных клеток этого вещества почек с реализацией натрийуретического влияния простагландина E_2 на уровне собирающих трубок.

ВСТУП

Відомо, що простаноїди з вазоконстрикторним механізмом дії сприяють розвитку гострої ниркової недостатності зі спазмом судин кіркової речовини нирок, що призводить до ішемії, зниження клубочкової фільтрації, олігурії, ретенційної азотемії, а простаноїди з вазодилаторним механізмом дії проявляють за цих умов захисний вплив [5]. У кірковій речовині нирок за цього патологічного процесу спостерігається ішемія, що закономірно повинно призводити до розвитку реакцій пошкодження ниркових каналців із розладами головного енергозалежного процесу в цьому органі - реабсорбції іонів натрію [2]. Разом з тим роль простаноїдів при цьому патологічному процесі у механізмах порушень транспорту іонів натрію на рівні кіркової, мозкової речовини і ниркового сосочка вивчена недостатньо.

Мета нашої роботи - з'ясувати патогенетичну роль простаноїдів E_2 , $F_{2\alpha}$, простагліну та тромбоксану A_2 кіркової, мозкової

речовини і ниркового сосочка у порушенні транспорту іонів натрію в олігуричний період сулемової нефропатії.

МЕТОДИКА

Експерименти проведено на 36 білих нелінійних щурах-самцях масою 0,16 - 0,18 кг за умов гіпонатрієвого раціону харчування. Гостру ниркову недостатність моделювали одноразовим введенням сулеми підшкірно в дозі 5 мг/кг із проведенням дослідження через 24 год у олігуричний період розвитку патологічного процесу [1]. Тварин декапітували під ефірним наркозом.

Функціональний стан нирок вивчали за умов водного індукованого діурезу, для чого водопровідну воду (37°C) у кількості 5% від маси тіла за допомогою металевого зонда вводили щурам у шлунок, з подальшим збиранням сечі протягом 2 год. Кров збирали в пробірки з гепарином. Клубочкову фільтрацію (C_{cr}) оцінювали за кліренсом ендogenous креатиніну, яку розраховували за формулою:

$$C_{cr} = U_{cr} V / P_{cr},$$

де U_{cr} і P_{cr} - концентрації креатиніну в сечі і плазмі крові відповідно, V - величина діурезу.

Екскрецію іонів натрію ($EFNa^+$) оцінювали за формулою:

$$EFNa^+ = V UNa^+.$$

Відносну реабсорбцію іонів натрію ($RFNa^+$, %) розраховували за формулою:

$$RFNa^+ = (1 - V UNa^+ / C_{cr} PNa^+) \cdot 100\%,$$

де PNa^+ - концентрація іонів натрію в плазмі крові, UNa^+ - концентрація іонів натрію в сечі (оцінювали методом фотометрії полум'я) [7, 8].

Для визначення вмісту простаноїдів у нирках їх заморожували в рідкому азоті з наступною екстракцією на мікроколонках C_{18} ("Amprer", Англія) з елюацією на етилацетаті. Після випарювання елюату і відновлення осаду в фосфатному буфері (рН 7,4) радіоімунним методом визначали вміст у нирках: простагландину E_2 за допомогою набору фірми "Seragen 1пс." (США), простагландину $F_{2\alpha}$, 6-кето-простагландину $F_{1\alpha}$, тромбоксану A_2 (оцінювали за стабільним кінцевим метаболітом тромбоксаном B_2), використовуючи набори фірми "Institute of Isotopes of Hungarian Academy of Sciences" (Угорщина). Визначення проводили за допомогою комплексу "Гамма-12".

Статистичну обробку результатів, включаючи кореляційний і регресійний аналізи, проводили на комп'ютері за допомогою програми "Statgrafics" та "Excel 7,0".

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Результати дослідження показали розвиток олігурії, зниження клубочкової фільтрації, підвищення екскреції іонів натрію та зниження його відносної реабсорбції через 24 год після введення сулеми (таблиця). Аналіз вмісту простаноїдів у кірковій речовині нирок за умов пошкодження проксимального відділу нефрону сулемою показав підвищення вмісту тромбоксану A_2 у 3,46 раза та простагландину $F_{2\alpha}$. Вміст 6-кето-простагландину $F_{1\alpha}$ не змінювався, а збільшення в 1,8 раза вмісту простагландину E_2 було недостатнім для функціональної протидії тромбоксану A_2 на рівні ниркових судин, для яких природним вазодилатором є простагландин (рис. 1). У мозковій речовині нирок, навпаки, переважав потенціал вазодилатації, на що вказувало збільшення вмісту 6-кето-простагландину $F_{1\alpha}$, $F_{2\alpha}$, простагландину E_2 . Вміст тромбоксану A_2 не змінювався. У нирковому сосочку потенціал вазоконстрикторних і вазодилаторних простаноїдів був, у цілому, врівноваженим. Так, вміст тромбоксану A_2 вірогідно не змінювався, 6-кето-простагландину $F_{1\alpha}$ знижувався, а простагландинів E_2 і $F_{2\alpha}$ збільшувалися. Проведення кореляційного аналізу дало можливість встановити низку вірогідних ко-

Показники функції нирок в олігуричний період сулемової нефропатії ($\bar{x} \pm Sx$, $n = 6$)

Показник	Контроль	Сулемова нефропатія
Діурез, мл/2 год · 100 г	3,71±0,081	0,91±0,157*
Клубочкова фільтрація, мкл/хв · 100 г	308,19±21,207	75,49±13,768*
Концентрація іонів натрію в плазмі крові, ммоль/л	137,12±0,773	138,33±0,833
Відносна реабсорбція іонів натрію, %	99,95±0,005	99,11±0,138*
Екскреція іонів натрію, мкмоль/100 мл C_{cr}	7,51±0,721	123,83±19,254*

* $P < 0,001$ порівняно з контролем.

реляційних залежностей між вмістом у нирках простаноїдів і показниками транспорту іонів натрію за сулемової нефропатії (рис. 2). Так, відносна реабсорбція іонів натрію мала негативний кореляційний зв'язок з вмістом тромбоксану A_2 та простагландину $F_{2\alpha}$ у кірковій речовині нирок. Екскреція іонів натрію позитивно корелювала з вмістом тромбоксану A_2 у цій ділянці нирок. Концентрація іонів натрію в плазмі крові негативно корелювала з вмістом простагландину E_2 у сосочку нирок.

Тлумачення отриманих результатів полягає у наступному. Введення сулеми вик-

ликає пошкодження проксимального відділу нефрону, із зниженням реабсорбції іонів натрію в цьому відділі ниркових каналців, що призводить до збільшення доставки зазначеного електроліту до macula densa і активації внутрішньониркової ренін-ангіотензинової системи за механізмом тубуло-гломерулярного зворотного зв'язку. Під впливом ангіотензину II, внаслідок спазму приносячої артеріоли, розвивається ішемія кіркової речовини нирок з активацією реакцій перекисного окиснення ліпідів, продукти якого при цьому стимулюють накопичення тромбоксану A_2 у кір-

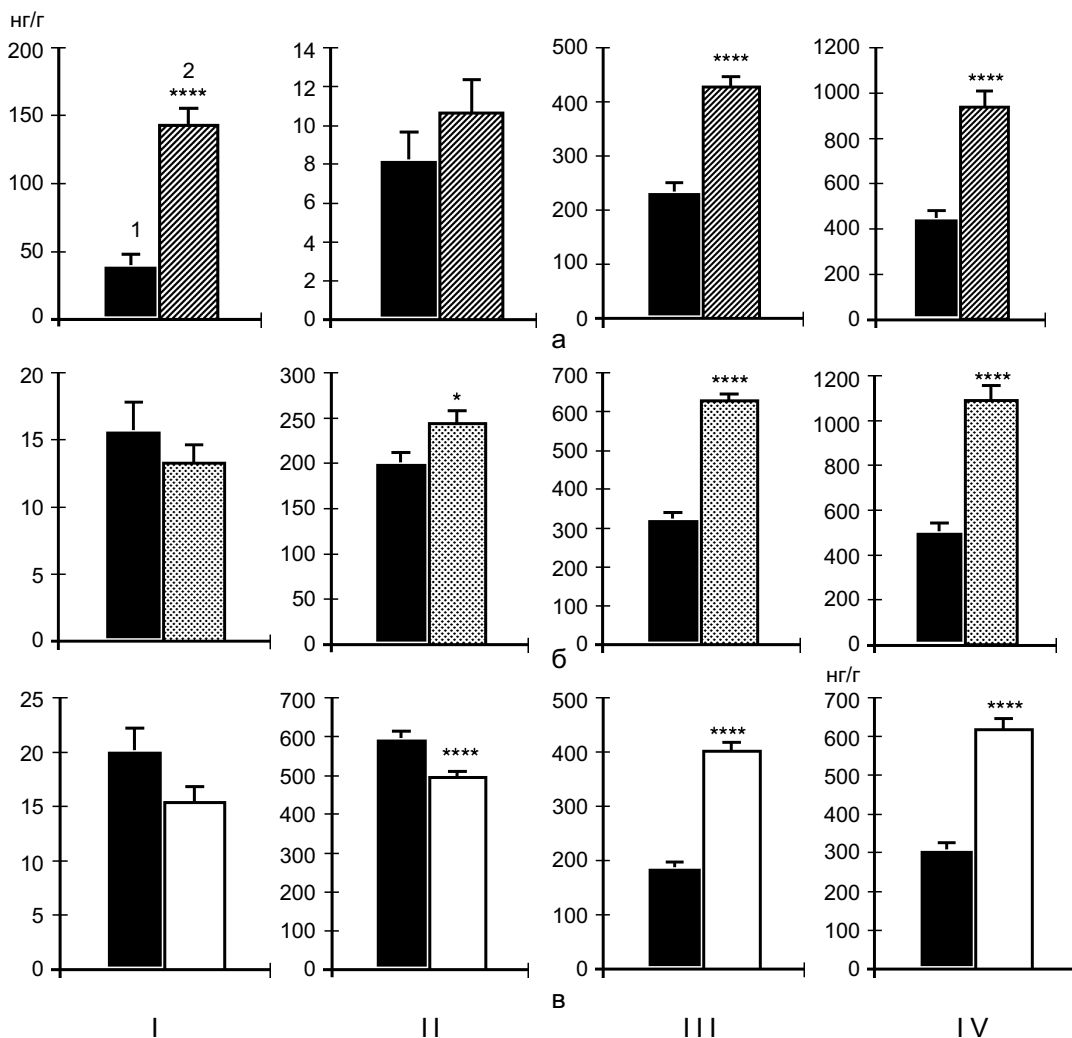


Рис. 1. Вміст простаноїдів за умов контролю (1) та сулемової нефропатії (2) у кірковій (а), мозковій речовині (б) та сосочку (в) нирок: I – тромбоксан A_2 , II – 6-кето-простагландин $F_{1\alpha}$, III – простагландин E_2 , IV – простагландин $F_{2\alpha}$. * $P < 0,05$; **** $P < 0,001$ порівняно з контролем.

ковій речовині нирок. Тромбоксан A_2 є причиною вторинно-ішемічного пошкодження реабсорбції іонів натрію, що підтверджується негативним кореляційним зв'язком його вмісту у кірковій речовині нирок з відносною реабсорбцією іонів натрію та позитивним кореляційним зв'язком вмісту з екскрецією іонів натрію. У розвитку вторинно-ішемічного пошкодження каналців певну роль відіграє збільшення вмісту простагландину $F_{2\alpha}$ у кірковій речовині нирок, який також негативно корелює з відносною реабсорбцією іонів натрію. Розвиток ішемії кіркової речовини нирок призводить до компенсаторного збільшення мозкового кровотоку через шунт Труета,

чим пояснюється підвищення вмісту в мозковій речовині нирок вазодилаторів: 6-кетопростагландину $F_{1\alpha}$ та простагландину E_2 . Збільшення вмісту простагландинів $F_{2\alpha}$ та E_2 у нирковому сосочку за сулемової нефропатії зумовлено стимулювальним впливом ангіотензину II на інтерстиційні клітини II типу [3, 6], який надходить у цю ділянку нирок з кровотоком. При цьому простагландин E_2 по відростках інтерстиційних клітин прямує до збірних каналців, де проявляє свою натрійуретичну дію [4]. В результаті встановлюється негативний кореляційний зв'язок між концентрацією іонів натрію в плазмі крові та вмістом простагландину E_2 у сосочку нирок,

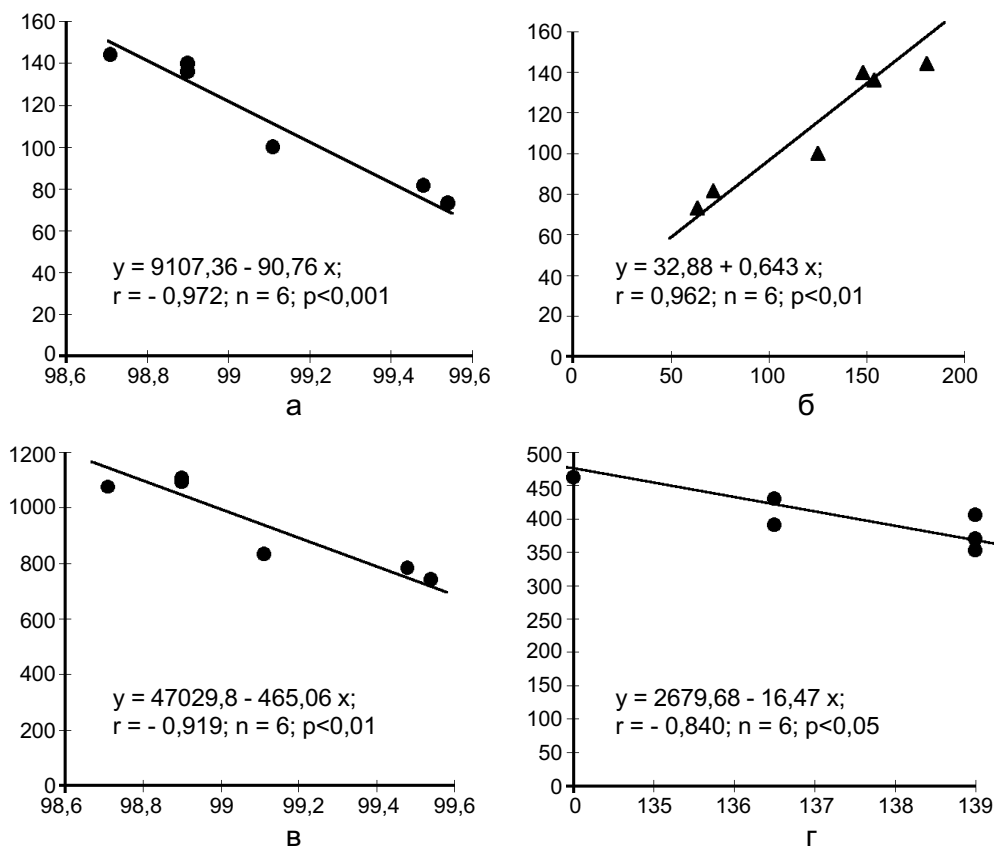


Рис. 2. Регресійний аналіз між вмістом у нирках простаноїдів і показниками транспорту іонів натрію за сулемової нефропатії: а - вісь абсцис - відносна реабсорбція іонів натрію (%), вісь ординат - вміст тромбоксану A_2 у кірковій речовині нирок (нг/г); б - вісь абсцис - екскреція іонів натрію (ммоль/100 мл C_{cr}), вісь ординат - вміст тромбоксану A_2 у кірковій речовині нирок (нг/г); в - вісь абсцис - відносна реабсорбція іонів натрію (%), вісь ординат - вміст простагландину $F_{2\alpha}$ у кірковій речовині нирок (нг/г); г - вісь абсцис - концентрація іонів натрію в плазмі крові (ммоль/л); вісь ординат - вміст простагландину E_2 у сосочку нирок (нг/г).

що може призвести до гіпонатріємії за умов тривалої реалізації такого впливу.

Таким чином, на моделі гострої ниркової недостатності - сулемової нефропатії - встановлено патогенетичне значення в порушенні головного енергозалежного процесу нирок, реабсорбції іонів натрію, підвищення вмісту тромбоксану A_2 та простагландину $F_{2\alpha}$ у кірковій речовині нирок, які були зв'язані негативною кореляційною залежністю з відносною реабсорбцією цього електроліту. Встановлений негативний кореляційний зв'язок між концентрацією іонів натрію в плазмі крові та підвищеним вмістом простагландину E_2 у сосочку нирок пояснюється гіперфункцією інтерстиціальних клітин цієї ділянки нирок із реалізацією натрійуретичного впливу простагландину E_2 на рівні збірних каналців.

V. P. Pishak, Yu. E. Rogovoy, L. O. Filipova, Ye. S. Stepanova

PATHOGENETIC ROLE OF PROSTANOIDS IN DISFUNCTION OF SODIUM ION REABSORPTION AS MAIN ENERGY-DEPENDENT PROCESS IN KIDNEY AT ACUTE KIDNEY INSUFFICIENCY

The experiments were carried out on 36 male rats with an acute renal insufficiency – sublimate-induced nephropathy. An increased amount of both tromboxane A_2 , and prostaglandine F_{2a} has been shown to play a pathogenic role in the disorders of the main energy-dependent process in kidney - reabsorption of sodium ions. The negative correlative relation between the concentration of sodium ions in plasma and an in-

creased amount of prostaglandine E_2 in a kidney papilla can be explained by the hyperfunction of the interstitial cells of a kidney papilla and with a natriuretic effect of prostaglandine E_2 at the level of collective tubules.

Bukovinian State Medical Academy

Ministry of Public Health of the Ukraine, Chernivtsy

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Гоженко А.И. Нефротоксическое действие сулемы на крыс в зависимости от потребления натрия. - В кн.: Физиология и патология сердечно-сосудистой системы и почек. - Чебоксары: Чуваш. гос. ун-т, 1982. - С. 126-128.
2. Гоженко А.И. Энергетическое обеспечение основных почечных функций и процессов в норме и при повреждении почек: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. - К., 1987. - 38 с.
3. Гонтмахер В.М., Хамраев А.А. Клетки интерстиция внутренней зоны мозгового вещества почек // Морфология. - 1992. - 102, Вып.1. - С.90-97.
4. Данин М.Дж. Почечная эндокринология. - М.: Медицина, 1987. - 670 с.
5. Кухарчук О.Л. Патогенетична роль та методи корекції інтегративних порушень гормонально-месенджерних систем регуляції гомеостазу натрію при патології нирок: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. - Одеса, 1996. - 36 с.
6. Кухарчук О.Л. Простагландини нирок та нефрологічна патологія. - В кн.: Простагландини. - Чернівці, 1997. - С. 38 - 42.
7. Магальяс В.М., Міхеєв А.О., Роговий Ю.Є. та ін. Сучасні методики експериментальних та клінічних досліджень центральної науково-дослідної лабораторії Буковинської державної медичної академії. - Чернівці: БДМА, 2001. - 42 с.
8. Рябов С.И., Наточин Ю.В. Функциональная нефрология. - Спб.: Лань, 1997. - 304 с.

Буков.мед.академія М-ва охорони здоров'я України, Чернівці

Матеріал надійшов до редакції 11.07.2001