

УДК 616.098:616.61.099

## ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ МЕХАНИЗМЫ ЭНДОТОКСИЧЕСКОЙ НЕФРОПАТИИ

*Кришталь Н.В.*

*Национальный медицинский университет им. А.А. Богомольца, г. Киев*

Инфекционно-токсический шок по частоте занимает третье место после травматического и кардиогенного, однако, по летальности он стоит на первом месте. При эндотоксическом шоке начальная гипотензия развивается не всегда и не обуславливается ни сосудорасширением, ни потерей жидкости, а связана со спазмом в области микроциркуляции, сопровождающимся открытием артерио-венозных анастомозов с шунтированием периферической циркуляции и секвестрацией крови в межуточном пространстве. Эндотоксический шок закономерно осложняется полиорганной недостаточностью, наиболее опасной из которых является возникновение острой почечной недостаточности (ОПН).

34 Работами последних лет установлено, что олигоанурия при эндотоксикозах связана со снижением скорости клубочковой фильтрации (СКФ), вызванным спазмом афферентных артериол клубочков корковых нефронов. Интимный механизм, приводящий к сужению приносящих артериол, окончательно не выяснен. Полностью не исключая возможности прямого влияния эндотоксина на стенку сосудов, большинство авторов считает, что вазоконстрикция и последующее диссеминированное внутрисосудистое свертывание обусловлены действием разнообразных нейроэндокринных медиаторов и клеточных факторов. Известно, что ключевыми медиаторами действия эндотоксинов, которые представляют собой липополисахариды (ЛПС) мембран грамотрицательных бактерий, являются фактор некроза опухолей альфа (ФНО-а) и интерлейкин-1 бета (ИЛ-1b), которые в свою очередь индуцируют накопление в тканях при эндотоксикозе активных кислородных радикалов (АКР) [6], простагландинов, тромбоксанов и лейкотриенов [4]. ФНО-а и ИЛ-1b, активируя индуцибельную NO-синтазу в нефроцитах, резко усиливают продукцию оксида азота [7, 10], который [11] вместе с простагландином E<sub>2</sub> [2] нарушает проксимальную реабсорбцию и усиливает экскрецию натрия. Установле-

но, что важнейшим медиатором эндотоксина, вызывающим констрикцию афферентных артериол почечных клубочков и снижение СКФ с развитием олигоанурии, является ангиотензин II [3, 5]. Взаимоотношения между медиаторами ЛПС сложны и не всегда понятны. Так, ангиотензин II через ангиотензиновые рецепторы 1 типа стимулирует индуцибельную NO-синтазу [10], а NO активирует ренин-ангиотензиновую систему [8].

Данное исследование посвящено изучению механизмов клубочковых и канальцевых нарушений в патогенезе олигурической стадии ОПН при эндотоксемии.

### Материалы и методы исследования

Опыты проведены на 60 беспородных белых крысах-самцах массой 140-200 г, содержащихся на стандартном низконатриевом рационе. Функцию почек изучали в условиях водного диуреза, что достигалось внутрижелудочным введением водопроводной воды в количестве 50 мл/кг массы тела, подогретой до 37° С. Эндотоксин *Salmonella typhimurium* инъецировали внутрибрюшинно в дозе 1 мг/кг массы тела перед водной нагрузкой. Часть крыс одновременно с эндотоксином получала диклофенак, являющийся блокатором циклооксигеназы, в дозе 50 мг/кг. Другая часть животных вместе с эндотоксином получала блокатор ангиотензинпревращающего фермента эналаприл в дозе 2 мг/кг и для стабилизации системного артериального давления – преднизолон в дозе 1 мг/кг. Животных помещали в специально изготовленные индивидуальные метаболические клетки. Мочу собирали в течение 2 ч. Крыс декапитировали под легким эфирным наркозом. Собирали кровь и отделяли плазму. Методом пламенной фотометрии в плазме крови определяли концентрацию натрия и калия, измеряли осмолярность, спектрофотометрически изучали содержание креатинина и радиоиммунологически – активность ренина плазмы (АРП) и уровень альдостерона с помощью наборов фирмы «CIS International» Франция. В моче опре-

деляли осмолярность, содержание креатинина, концентрацию натрия и калия. По компьютерным программам рассчитывали диурез, СКФ по клиренсу эндогенного креатинина, фильтрационный заряд, экскрецию, реабсорбцию и клиренс натрия, калия и осмотически активных веществ (ОАВ), экскрецию и реабсорбцию воды, проксимальный и дистальный транспорт натрия.

### Результаты и их обсуждение

Полученные результаты показали, что введение эндотоксина вызывало развитие олигурической формы ОПН. Диурез уменьшался в 1,7 ( $p < 0,001$ ) раза вследствие снижения СКФ в 3,7 раза ( $p < 0,001$ ). Развивалась ретенционная азотемия, о чем свидетельствует увеличение в 2 раза в плазме крови концентрации креатинина. Снижались фильтрационный заряд, экскреция и клиренс калия и ОАВ. В то же время, несмотря на уменьшение фильтрационного заряда, экскреция и клиренс натрия увеличивались, что связано с нарушением его реабсорбции. Реабсорбируемая фракция натрия уменьшилась с 99,97% в контроле до 99,85% в опыте ( $p < 0,001$ ) за счет снижения проксимального транспорта с 93,8% до 87,35% ( $p < 0,001$ ). При этом дистальная реабсорбция  $\text{Na}^+$  по механизму канальцево-канальцевого баланса увеличилась с 6,2% до 12,65% ( $p < 0,001$ ). При этом АРП увеличивалась на 56,2% ( $p < 0,001$ ) а концентрация в плазме альдостерона – на 108,8% ( $p < 0,001$ ), что подтверждает участие ренин-ангиотензиновой системы почек по механизму канальцево-клубочковой обратной связи в констрикции афферентных артериол почечных клубочков при эндотоксикозе. Активация ренин-ангиотензиновой системы при действии ЛПС может быть как следствием нарушения канальцевой реабсорбции  $\text{Na}^+$ , так и результатом образования NO.

Внутрибрюшинное введение диклофенака совместно с эндотоксином не оказало протекторного влияния на функцию клубочков, о чем свидетельствует отсутствие достоверных изменений диуреза и СКФ по сравнению с крысами, получавшими один эндотоксин. В то же время канальцевые процессы значительно улучшились. Реабсорбируемая фракция натрия возросла до 99,96% ( $p < 0,001$ ). Несколько возрос и проксимальный транспорт, который, однако, оставался ниже нормы. Экскреция

$\text{Na}^+$  с мочой уменьшилась в 2,6 ( $p < 0,001$ ) раза по сравнению с предыдущим опытом. Это можно объяснить уменьшением продукции простагландина  $\text{E}_2$ , но не снижением образования NO, так как диклофенак не оказывает влияния на NO-синтазу [9].

Блокада ангиотензинпревращающего фермента эналаприлом у крыс с эндотоксикозом снижала уровень альдостерона в плазме крови на 36,7% ( $p < 0,001$ ) и доводила его почти до контрольного уровня, что свидетельствует об уменьшении образования ангиотензина II, являющегося сильным вазоконстриктором.

Изучение функции почек показало, что введение эналаприла при эндотоксикозе повышало СКФ в 3,17 раза ( $p < 0,001$ ) по сравнению с введением одного эндотоксина, что, видимо, связано со снятием спазма афферентных артериол. Этот эффект нельзя объяснить действием преднизолона, так как ранее было показано [1], что глюкокортикоиды у интактных животных снижают СКФ. Блокада синтеза ангиотензина II также увеличивала диурез в 2,2 раза ( $p < 0,001$ ), повышала фильтрационный заряд и клиренс натрия, калия и ОАВ, улучшала относительный проксимальный транспорт натрия, снижала его относительную дистальную реабсорбцию и уменьшала до нормальных показателей азотемию. Однако канальцевые процессы оставались нарушенными, о чем свидетельствует еще большее снижение реабсорбируемой фракции натрия до 99,45% ( $p < 0,01$ ). Потеря натрия с мочой катастрофически увеличивалась и была в 17,8 раза больше чем в контроле, что явилось следствием нарушения канальцево-клубочковой обратной связи.

Таким образом, образование под влиянием липополисахаридов в канальцевом эпителии АКР, в том числе NO, и простагландина  $\text{E}_2$  вызывает нарушение канальцевых процессов. Повреждение структур нефрона АКР в первую очередь нарушает проксимальную реабсорбцию натрия, что по механизму канальцево-канальцевого баланса стимулирует дистальную реабсорбцию натрия. Активация при эндотоксикозе внутрпочечной ренин-ангиотензиновой системы под влиянием NO и нарушения канальцевой реабсорбции  $\text{Na}^+$  по механизму канальцево-клубочковой обратной связи вызывает снижение СКФ и олигурию, что обеспечивает сохранение натрия в

организме в условиях нарушения его реабсорбции, но вызывает ишемию коры почек с последующим ухудшением канальцевых процессов. Применение ингибиторов синтеза ангиотензина II или блокаторов его рецепторов снимает спазм клубочковых артериол, повышает СКФ, предотвращает развитие олигоанурии и уменьшает повреждение клубочков. При этом повреждение канальцев и нарушение их функций уменьшается незначительно, на что указывает значительно усиливающаяся за счет увеличения фильтрации и, возможно, частичной блокады биосинтеза альдостерона потеря натрия с мочой. Блокаторы циклооксигеназы, напротив, улучшают функцию канальцев, повышая реабсорбцию и снижая экскрецию натрия с мочой. Функция клубочков при этом не улучшается и СКФ не увеличивается, что свидетельствует о роли NO в активации внутрпочечной ренин-ангиотензиновой системы. Совместное применение блокаторов циклооксигеназы и NO-синтазы, антиоксидантов и блокаторов образования и/или действия ангиотензина II должно стать основой патогенетической терапии эндотоксической нефропатии.

36

### Список литературы

1. Кришталь Н.В., Гоженко А.И. Роль гипофизарно-надпочечниковой системы в регуляции кислотовыделительной функции почек // Физиол. журн.— 1989.— 35, № 1.— С. 59 – 62.
2. Кришталь Н.В. Влияние простагландина E<sub>2</sub> на ионорегулирующую и кислото-выделительную функции почек // Пробл. эндокринол.— 1992.— 38, № 2.— С. 56 – 57.
3. Кришталь Н.В., Фролов А.Ф., Кухарчук А.Л. Участие ренин-ангиотензин-альдостероновой системы в патогенезе острой почечной недостаточности при эндотоксемии // Врачебное дело.— 1995.— № 3 – 4.— С. 92 – 94.
4. 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.— 34 с.
5. Fukada M., Kato S./ Miyoshi M. Et al. Systemic administration of

lipopolysaccharide upregulates angiotensin II expression in rat renal tubules: immunohistochemical and ELISA studies // Peptides.— 2005.— 26, N 11.— P. 2215 – 2221.

6. Garcia R., Enriquez de Salamanca A., Portoles M.T. Calcium and reactive oxygen species as messengers in endotoxin action on adrenocortical cells // Biochim Biophys Acta.— 1999.— 1454, N 1.— P. 1 – 10.
7. Kopnisky K.L., Sumners C., Chandler L.J. Cytokine— and rat astroglial cultures: differential modulation by angiotensin II // J. Neurochem.— 1997.— 68, N 3.— P. 935 – 944.
8. Kurtz A., Wagner C. Role of nitric oxide in the control of renin secretion // Am. J. Physiol. Renal. Physiol.— 1998.— 275, N 6.— P. F849 – F862.
9. Sanchez S., Martin M.J., Ortiz P. Et al. Role of prostaglandins and nitric oxide in gastric damage induced by metamizol in rats // Inflamm. Res.— 2002.— 51, N 8.— P. 386 – 392.
10. Wolf G., Ziyadeh F.N., Schroeder R., Stahl R.A. Angiotensin II inhibits inducible nitric oxide synthase in tubular MCT cells by a posttranscriptional mechanism // J. Am. Soc. Nephrol.— 1997.— 8, N 4.— P. 551 – 557.
11. Zager R.A., Johnson A.C., Hanson S.Y., Lund S. // Ischemic proximal tubular injury primes mice to endotoxin-induced TNF-alpha generation and systemic release // Am. J. Physiol. Renal. Physiol.— 2005.— 289, N 2.— P. F289 – F297.

### Резюме

#### ПАТОГЕНЕТИЧНІ МЕХАНІЗМИ ЕНДОТОКСИЧНОЇ НЕФРОПАТІЇ

*Кришталь М.В.*

Показано, що утворення під впливом ліпополісахаридів в канальцевому епітелії активних радикалів кисню, у тому числі NO, і простагландину E<sub>2</sub> викликає порушення канальцевих процесів. Пошкодження структур нефрону активними кисневими радикалами в першу чергу порушує проксимальну реабсорбцію натрію, що по механізму канальцево-канальцевого балансу стимулює дистальну реабсорбцію натрію. Вживання інгібіторів синтезу ангиотензину II або блокаторів його рецепторів знімає спазм

клубочкових артеріол, підвищує швидкість клубочкової фільтрації, запобігає розвитку олігоанурії і зменшує пошкодження клубочків. При цьому пошкодження каналців і порушення їх функцій зменшується трохи, на що указує що значно посилюється за рахунок збільшення фільтрації і, можливо, часткової блокади біосинтезу альдостерону втрата натрію з сечею. Блокатори циклооксигенази, навпаки, покращують функцію каналців, підвищуючи реабсорбцію і знижуючи екскрецію натрію з сечею. Функція клубочків при цьому не поліпшується і швидкість клубочкової фільтрації не збільшується, що свідчить про роль NO в активації внутрішньониркової ренин-ангіотензинової системи. Сумісне вживання блокаторів циклооксигенази і NO-синтази, антиоксидантів і блокаторів утворення та/або дії ангіотензину II повинне стати основою патогенетичної терапії ендотоксичної нефропатії.

### Summary

#### PATHOGENETIC MECHANISMS OF ENDOTOXIC NEPHROPATHY

*Krishtal N.V.*

It has been shown that formation under lipopolysaccharide influence in tubular epithelium active oxygen radicals, including

NO and prostaglandine E<sub>2</sub> causes infringement of tubular processes. Damage of nephron structures by active oxygen radicals first of all breaks sodium proximal reabsorbtion, that on the mechanism of tubular-tubular balance stimulates sodium distal reabsorbtion. Application of angiotensin II synthesis inhibitors or blockers of its receptors removes spasm of glomerular arterioles, accelerates glomerular velocity filtrations, prevents development of oligoanuria and reduces damage of glomeruli. Thus damage of tubular and infringement of their functions decreases insignificantly. Loss of sodium with urine specifies considerably amplifying due to increase in filtration and, probably, partial blockade of biosynthesis of aldosterone. Cyclooxygenase blockers, on the contrary, improve function of tubular raising reabsorbtion and reducing excretion of sodium with urine. Function of glomeruli thus does not improve and the velocity of glomerular filtrations does not increase, that testifies to the role of NO in the activation of intrarenal rennin angiotensive systems. Combined application of cyclooxygenase blockers and NO-synthetase, antioxidants and blockers formations and/or actions of angiotensin II should become a basis of pathogenic therapy of endotoxic nephropathy.

УДК 547.458.88.616-084:616.61-002.612.017.4:546.49

## ПЕКТИНОПРОФІЛАКТИКА НЕФРОТОКСИЧНОЇ ДІЇ МАЛИХ ДОЗ РТУТІ

**Козлов К.П., Губар І.В., Діденко М.М.**

*Інститут медицині праці АМН України, Київ*

Серед хімічних речовин, що забруднюють різні об'єкти зовнішнього середовища, метали та їхні сполуки утворюють значну групу потенційних токсикантів, яка багато в чому визначає антропогенний вплив на екологічну структуру навколишнього середовища і на стан здоров'я людини. Така ситуація вимагає лікувальних і, особливо, профілактичних заходів, направлених на поліпшення чи збереження здоров'я людей. У зв'язку з екологічною небезпекою для населення України не викликає сумнівів пріоритет медико-біологічних досліджень, кінцевою метою яких є профілактика можливого негативного впливу хімічних та фізичних факторів навколишнього середо-

вища, виведення шкідливих речовин та нормалізація порушеного обміну речовин. актуальними є подальші клініко-експериментальні дослідження, кінцевою метою яких є підвищення ефективності індивідуальної профілактики професійної та екозалежної патології, що спричинена зокрема металами [1]. При цьому речовинам природного походження і препаратам, створеним на їхній основі, приділяється зростаюча увага, оскільки їх застосування дає змогу позбутися ряду істотних недоліків, що притаманні синтетичним протекторам, зокрема, токсичних властивостей і пов'язаного з ними обмеженого часу їх використання. Вельми важливим є той факт, що біоло-