

В.І. Швець

Буковинський державний медичний
університет, м. ЧернівціВПЛИВ ЕКЗОГЕННОГО АНГІОТЕНЗИНУ II
НА ФУНКЦІОНАЛЬНИЙ СТАН НИРОК У
БІЛИХ ЩУРІВ**Ключові слова:** *ангіотензин II,
нирки, функція.***Резюме.** *Показано, що під впливом внутрішньовенного введення ангіотензину II у білих щурів різке зменшення індукованого водного діурезу відбувається виключно внаслідок дворазового зниження швидкості клубочкової фільтрації, оскільки рівень реабсорбції води не змінюється. Обмеження процесів ультрафільтрації в умовах водного навантаження призводить до накопичення креатиніну в плазмі крові до ступеня ревенційної гіперазотемії. Суттєве підвищення канальцевої реабсорбції іонів натрію різко знижує їх виведення з сечею і викликає порушення іонного гомеостазу у вигляді гіпернатрійемії.***Вступ**

Проблема регуляції біологічних функцій відноситься до розряду фундаментальних досліджень, оскільки вивчає загальні закономірності і базисні механізми життєдіяльності організму в умовах норми і патології, незалежно від того, який рівень структурної організації є об'єктом дослідження [6,7]. На теперішньому етапі напрямок вивчення антагоністичної регуляції функцій виступає як інтегративна медико-біологічна наука, задачі якої полягають у створенні моделі динамічної структури біологічного процесу і визначенні його провідної ланки- детермінанти, яка є ключовим керуючим механізмом біологічної системи [9].

Широкі адаптаційні здатності організму підтримувати водно-сольовий гомеостаз при різному надходженні води і солей здійснюється за рахунок змін діяльності нирок, у контролі якої основна роль належить інтеграції антинатрійуретичних, антидіуретичних і натрійуретичних механізмів, які реалізують периферійні ефекти через вторинні клітинні месенжери. У кожний конкретний момент взаємодія зазначених систем визначається динамікою параметрів водно-сольового обміну, яка багато в чому залежить від стану ренін-ангіотензин-альдостеронової системи, яка контролює баланс іонів натрію в організмі [8,10]. З іншого боку, відомо, що баланс іонів натрію суттєво впливає на розвиток патологічного процесу в нирках. Захисний ефект надлишку в організмі іонів натрію пов'язаний зі зниженням активності ренін-ангіотензинової системи - згідно гіпотезі, за якою кортикальна внутрішньониркова вазоконстрикція є загальним шляхом розвитку ниркової недостатності будь-якої етіології [7]. Значення ренін-ангіотензинової системи в нирковій патології,

© В.І. Швець, 2006

пов'язаної із структурно-функціональними порушеннями як клубочкового, так і канальцевого відділів нефронів, неодноразово описувалось у літературі [2,7,12]. Водночас залишаються не до кінця з'ясованими судинно-клубочкові та канальцеві ниркові ефекти основного компоненту ренін-ангіотензинової системи - ангіотензину II.

Мета дослідження

З'ясувати в експерименті вплив внутрішньовенного введення ангіотензину II на функціональний стан нирок в умовах водного навантаження.

Матеріали і методи

Дослідження проводили за умов водного навантаження - під час напруги функцій нирок, спрямованих на збереження сталості внутрішнього середовища організму. Це створює умови для виявлення прихованих порушень функцій нирок і визначення резервів їх компенсації. Функціональний стан нирок визначали кліренс-методом оцінки діяльності судинно-клубочкового апарату та канальцевого відділу нефронів [11].

Водне навантаження проводили за 2 год до евтаназії: через металевий зонд вводили в шлунок підігріту до 30°C водогінну воду в об'ємі 5% від маси тіла тварин. Сечу збирали протягом 2 год. По закінченні цього етапу досліду здійснювали декапітацію щурів, яка проводилася під ефірним наркозом. У момент декапітації тварин збирали кров в охолоджені центрифужні пробірки з гепарином (безнатрієва сіль), в якості стабілізатора-антикоагулянта. Кров центрифугували впродовж 30 хв. при 3000 об/хв., відбирали плазму для визначення вмісту іонів натрію і креатиніну.

Концентрацію іонів натрію в сечі та плазмі крові визначали методом фотометрії полум'я на "ФПЛ-1", креатиніну - за реакцією з пікриновою кислотою з реєстрацією показників екстинції за допомогою фотоколориметру "КФК-2" і спектрофотометру "СФ-46". Екскрецію креатиніну розраховували за його концентрацією в сечі: $E_{Cr} = U_{Cr} \cdot V$, де E_{Cr} - екскреція, U_{Cr} - концентрація креатиніну в сечі, V - діурез. Аналогічно визначали екскрецію іонів натрію.

Аналіз і розрахунок показників функцій нирок проводили за відомими методами [13]. Для оцінки каналцевого транспорту іонів натрію розраховували абсолютну і відносну його реабсорбцію: $R_{Na^+} = FF_{Na^+} - E_{Na^+}$ та $R_{Na^+} = [(FF_{Na^+} - E_{Na^+}) : FF_{Na^+}] \cdot 100\%$, де E_{Na^+} - екскреція і FF_{Na^+} - фільтраційний заряд іонів натрію.

Швидкість клубочкової фільтрації розраховували за кліренсом ендogenous креатиніну: $GFR = (V \cdot U_{Cr}) : P_{Cr}$, де GFR - швидкість клубочкової фільтрації, V - об'єм сечі, U_{Cr} - концентрація креатиніну в сечі, P_{Cr} - концентрація креатиніну в плазмі крові.

Здатність нирок концентрувати та розводити сечу оцінювали за концентраційним індексом ендogenous креатиніну (U_{Cr}/P_{Cr}) і концентраційним індексом іонів натрію (U_{Na^+}/P_{Na^+}), де U_{Na^+} - концентрація іонів натрію в сечі, P_{Na^+} - концентрація іонів натрію в плазмі крові. Для інтегральної оцінки транспорту іонів натрію в нирках використовували показники екскреції ($E_{Na^+} = U_{Na^+} \cdot V$) іонів натрію. Реабсорбцію води визначали за формулою: $R_{H_2O} = [(GFR - V) : GFR] \cdot 100\%$. Стандартизації показників функцій нирок досягали перерахунком їх абсолютних величин на одиницю маси тіла тварини або об'єму клубочкового фільтрату.

Ангіотензин II (Hypertensin, Ciba, Швейцарія) вводили в яремну вену в дозі 50 мг на кг маси тіла під нембуталовим наркозом (40 мг на кг маси тіла) за 1 год до проведення водного навантаження.

Статистичну обробку отриманих результатів виконували за допомогою програми "BioStat" з визначенням t-критерію Стьюдента.

Обговорення результатів дослідження

Як видно з даних, що наведені в таблиці, в щурів, яким внутрішньовенно вводили ангіотензин II, діурез зменшувався відносно контролю в 1,8 рази, що супроводжувалося підвищенням концентрації креатиніну в сечі на 78,5%. Водночас на 87,8% зростає вміст креатиніну в плазмі крові, що зумовлено майже дворазовим зниженням швидкості клубочкової фільтрації. Без змін залишався концентраційний індекс ендogenous креатиніну.

Концентрація іонів натрію в плазмі крові зростала на 6,8 ммоль/л на тлі різкого (в 9,8 рази) зменшення сечової концентрації іонів натрію та зниження їх екскреції в 17,8 рази. Реабсорбція води відповідала контрольним величинам, тоді як концентраційний індекс іонів натрію на порядок більший, ніж у тварин контрольної групи.

Отже, під впливом екзогенного ангіотензину II різке зменшення індукованого водного діурезу відбувається виключно внаслідок дворазового зниження швидкості клубочкової фільтрації, оскільки рівень реабсорбції води не змінюється. Обмеження процесів ультрафільтрації в умовах водного навантаження призводить до накопичення креатиніну в плазмі крові до ступеня ретинційної гіперазотемії. Суттєве підвищення каналцевої реабсорбції іонів натрію різко знижує їх виведення з сечею і викликає порушення іонного гомеостазу у вигляді гіпернатрійемії. Дані літератури свідчать, що за умов ушкодження проксимального каналцевого відділу нефронів відбувається активація тубулогломерулярного зворотного зв'язку: підвищення рівня іонів натрію в області macula densa активує внутрішньониркову ренін-ангіотензинову систему, внаслідок чого за рахунок тонічного впливу ангіотензину II на приносну артеріолу знижується швидкість клубочкової фільтрації при одночасному підвищенні проксимальної реабсорбції іонів натрію [1].

Зазначений механізм спрямований на попередження втрат іонів натрію з сечею і запобігання порушенням натрієвого гомеостазу [3-5]. Отримані нами результати свідчать, що подібна реакція нирок розвивається і при системному введенні ангіотензину II, отже, надмірна активація плазмової ренін-ангіотензин-альдостеронової системи також здатна активувати механізм тубулогломерулярного зворотного зв'язку.

Висновок

Внутрішньовенне введення екзогенного ангіотензину II викликає різке зменшення індукованого водного діурезу внаслідок дворазового зниження швидкості клубочкової фільтрації, що призводить до накопичення креатиніну в плазмі крові на тлі підвищення каналцевої реабсорбції іонів натрію і гіпернатрійемії.

Перспективи подальших досліджень

Подальші дослідження направлені на з'ясування судинно-клубочкових та каналцевих ниркових ефектів основного компоненту ренін-ангіотензинової системи-ангіотензину II.

Література. 1. Вандер А. Физиология почек. - СПб.: Питер, 2000. - 256 с. 2. Гоженко А.И. Энергетическое

Таблиця

Вплив внутрішньовенного введення ангіотензину II на функціональний стан нирок у білих щурів в умовах водного навантаження ($\bar{x} \pm Sx$)

Показники, що вивчалися	Контроль n=11	Введення ангіотензину II n=11
Діурез, мл/ 2 год.	3,03±0,10	1,70±0,08 p<0,001
Концентрація креатиніну в сечі, ммоль/л	0,410±0,020	0,732±0,038 p<0,001
Концентрація креатиніну в плазмі крові, мкмоль/л	57,45±2,93	107,90±5,78 p<0,001
Швидкість клубочкової фільтрації, мкл/хв	400,00±15,51	214,30±14,11 p<0,001
Концентраційний індекс ендogenous креатиніну, од.	7,26±0,36	6,96±0,51 p>0,6
Концентрація іонів натрію в плазмі крові, ммоль/л	133,90±1,14	140,70±0,96 p<0,001
Концентрація іонів натрію в сечі, ммоль/л	1,67±0,13	0,17±0,02 p<0,001
Екскреція іонів натрію, мкмоль/ 2 год.	10,88±0,44	0,61±0,03 p<0,001
Реабсорбція води, %	93,69±2,15	93,39±2,48 p>0,9
Концентраційний індекс іонів натрію, од.	0,0125±0,0005	0,0012±0,0001 p<0,001

Примітка: p - ступень вірогідності різниць показників відносно контролю; n - число спостережень.

обеспечение основных почечных функций и процессов в норме и при повреждении почек: Автореф. дис. ... докт. мед. наук. - Киев, 1987. - 38 с. 3. Гормоны и почки / Под ред. Б.М.Бреннера, Дж.Г.Стейна. - Пер. с англ. - М., Медицина, 1983. - 336 с. 4. Гормоны и почки / Под ред. П.А.Филлипс, С.И.Джонсон. - Пер. с англ. - М.: Наука, 2000. - 98 с. 5. Горн М.М., Хейтц У.И., Сверинген П.Л. Водно-электролитный и кислотно-основной баланс / Пер. с англ. - СПб., М.: Невский Диалект, БИНОМ, 2000. - 320 с. 6. Криштал М.В. Нейро-гуморальная регуляция компенсаторных реакций нирок при метаболическом ацидозе (экспериментальное дослідження): Автореф. дис... д-ра мед. наук: 14.03.05 / Институт физиологии ім. О.О. Богомольца НАН України. - Київ, 1994. - 43 с. 7. Кухарчук О.Л. Патогенетическая роль та методи корекції інтегративних порушень гормонально-месенджерних систем регуляції гомеостазу натрію при патології нирок (експериментальне дослідження): Автореф. дис... д-ра мед. наук: 14.03.05 / Одеський держ. мед. ін-т. - Одеса, 1996. - 37 с. 8. Наточин Ю.В. Архитектура физиологических функций: тот же фундамент, новые грани // Росс. физиол. ж. им. И.П. Сеченова. - 2002. - Т. 88, № 2. - С.129-143. 9. Наточин Ю.В. Водно-солевой гомеостаз - эволюция и экология // Тез. докл. VI Всесоюз. конф. по экологической физиологии. - М.: Медицина, 1992. - С.49. 10. Наточин Ю.В. Выделение. Физиология почки // Физиология человека. - М.: Медицина, 1997. - Т.2. - С.141-181. 11. Наточин Ю.В. Основы физиологии почки. - Л.: Медицина, 1982. - 207 с. 12. Оспанова Т.С. Применение ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента и состояние ренин-ангиотензин-альдостероновой системы при хроническом гломерулонефрите (обзор литературы и собственных данных) // Лікарська справа. - 1996. - №7-9. - С.22-26. 13. Шюк О. Функциональное исследование почек. - Прага: Авиценум, 1982. - 322 с.

ВЛИЯНИЕ ЭКЗОГЕННОГО АНГИОТЕНЗИНА II НА ФУНКЦИОНАЛЬНОЕ СОСТОЯНИЕ ПОЧЕК У БЕЛЫХ КРЫС

В.И. Швец

Резюме. Показано, что под влиянием внутривенного введения ангиотензина II у белых крыс резкое уменьшение

индуцированного водного диуреза происходит исключительно вследствие двукратного снижения скорости клубочковой фильтрации, поскольку уровень реабсорбции воды не изменяется. Ограничение процессов ультрафильтрации в условиях водной нагрузки происходит до накопления креатинина в плазме крови до степени ретиниционной гиперазотемии. Существенное увеличение канальцевой реабсорбции ионов натрия резко снижает их выведение с мочой и вызывает нарушение ионного гомеостаза в виде гипернатриемии.

Ключевые слова: ангиотензин II, почки, функция.

THE EFFECT OF EXOGENOUS ANGIOTENSIN II ON THE FUNCTIONAL CONDITION OF ALBINO RATS

V.I. Shvets'

Abstract. It has been shown that a sharp decrease of induced water diuresis under the influence of an intravenous introduction of angiotensin II in albino rats occurs exclusively due to a twofold decrease of the rate of glomerular filtration, so long as the level of water reabsorption does not change. A limitation of the processes of ultrafiltration under conditions of water load results in a blood plasma creatinine accumulation to a degree of retentional hyperazotemia. An essential increase of sodium ions tubular reabsorption sharply diminishes their urinary excretion and causes a disturbance of ion homeostasis in the form of hypernatremia.

Key words: angiotensin II, kidneys, function.

Bukovinian State Medical University (Chernivtsi)

Clin. and experim. pathol. - 2006. - Vol.5, №1. - P.96-98.

Надійшла до редакції 22.03.2006