

ку (тонка і товста кишка). Поряд з ознаками первинності патології нейрогенезу, що особливо відзначається в атретичних ділянках, спостерігаються вторинні зміни компенсаторно-приспосувального характеру, добре виражені в преатретичних сегментах, та вторинні зміни дегенеративно-дистрофічного характеру, наявні в постатретичних сегментах внаслідок їх функціональної ненавантаженості. Однак, ознаки первинності патології нейрогенезу потребують верифікації шляхом дослідження нейровазальних взаємовідносин в уражених сегментах кишки. Тому об'єктом подальших досліджень має стати судинне русло кишки, ураженої атрезією.

ЛІТЕРАТУРА

1. Dimmick J.E., Kalousek D.K. Developmental Pathology of the Embryo and Fetus. – Philadelphia: Lipincott, 1992 – pp. 519-524; Saunders, 1994. – p. 787.
2. Baglaj S.M., Czernik J., Kuryszko J., Kuroпка P. Natural history of experimental intestinal atresia: morphologic and ultrastructural study // J. Pediatr. Surg. – 2001 Sep. – Vol. 36, № 9. – P. 1428-1434.
3. Masumoto K., Suita S., Nada O., Taguchi T., Guo R. Abnormalities of enteric neurons, intestinal pacemaker cells, and smooth muscle in human intestinal atresia // J. Pediatr. Surg. – 1999 Oct. – Vol. 34, № 10. – P. 1463-1468.
4. Fu T., Cui X., Wang X., Fu Z. Segmental defect of the intestinal musculature associated with ileal atresia and biliary atresia // J. Pediatr. Surg. – 1998 Mar. – Vol. 33, № 3. – P. 516-517.

Баринів Е.Ф., Бондаренко Н.Н., Волошин В.В.

РЕМОДЕЛЮВАННЯ НЕФРОНІВ ПРИ ОБСТРУКЦІЇ СЕЧОВОДУ: РОЛЬ АНГІОТЕНЗИНУ II

Донецький державний медичний університет ім. М.Горького

РЕМОДЕЛЮВАННЯ НЕФРОНІВ ПРИ ОБСТРУКЦІЇ СЕЧОВОДУ: РОЛЬ АНГІОТЕНЗИНУ II – з метою визначення впливу РАС на відновлення структурного гомеостазу нефронів виконано морфометричне дослідження нирок 30 щурів із зниженою чутливістю АТ-рецепторів протягом місяця після усунення обструкції лівого сечовода. Чутливість АТ-рецепторів І-типу визначали в тестах *in vitro* за змінами АДФ-індукованої агрегації тромбоцитів після їхньої інкубації з ангіотензином II. Встановили, що домінування в ранні терміни альтерації ПК і ДК над такою ТВЧПГ через 1 міс. змінювалося протилежним чином і було зумовлено переважанням ТВЧПГ юкстамедулярних нефронів. Зменшення проявів некрозу і дистрофії канальців нефронів при використанні лозартану дозволяє рекомендувати даний селективний блокатор АТ₁-рецепторів для профілактики ренальних дисфункцій після обструкції сечовода.

РЕМОДЕЛИРОВАНИЕ НЕФРОНОВ ПРИ ОБСТРУКЦИИ МОЧЕТОЧНИКА: РОЛЬ АНГИОТЕНЗИНА II – С целью изучения влияния РАС на восстановление структурного гомеостаза нефронов проведено морфометрическое исследование почек 30 крыс со сниженной чувствительностью АТ-рецепторов в течение месяца после устранения обструкции левого мочеточника. Чувствительность АТ-рецепторов I-типа определяли в тестах *in vitro* по изменению АДФ-индуцированной агрегации тромбоцитов после их инкубации с ангиотензином II. Установили, что доминирование в ранние сроки альтерации ПК и ДК над таковой ТВЧПГ через 1 мес. сменялось инверсией изменений и было обусловлено загрузкой ТВЧПГ юкстамедулярных нефронов. Уменьшение проявлений некроза и дистрофии канальцев нефронов при использовании лозартана позволяет рекомендовать данный селективный блокатор АТ₁-рецепторов для профилактики ренальных дисфункций после обструкции мочеточника.

NEPHRONS REMODELING UNDER URETER OBSTRUCTION: ROLE OF ANGIOTENSIN II –Morphometric investigation of kidney was performed in 30 rats with decreased sensitivity of AT-receptors in 1 month after left ureter obstruction elimination to study the influence of RAS on of restoration nephron structural homeostasis. The sensitivity of AT1-receptors was estimated *in vitro* by ADP-induced platelets aggregation after their incubation with angiotensin II. It was shown that alteration predominated in proximal and distal tubules and was less in thick ascending limb of Henle loop in early terms but after 1 month the inversion of alteration took place. It was due to increased loading of the last segment in juxtamedullar nephrons. The decrease of necrosis and dystrophy in renal tubules was determined after losartan administration. It allows to recommend this Angiotensin II type I antagonist administration to prevent renal dysfunction in patients with ureter obstruction.

Ключові слова: обструкція сечовода, чутливість АТ-рецепторів, морфологія нефронів

Ключевые слова: обструкция мочеточника, чувствительность АТ-рецепторов, морфология нефронов.

Key words: ureter obstruction, sensitivity of AT receptors, morphology of nephrons.

ВСТУП Ренін-ангіотензинова система (РАС) залучена до патогенезу постобструктивної нефропатії [5], оскільки ангіотензин II (Ан II) регулює клітинну проліферацію, апоптоз і фіброз в нирці, як показали [8]. Ефекти Ан II опосередковані через АТ₁

і АТ₂-рецептори, які індукують NF-κB, що, в свою чергу, регулює активність прозапальних генів у клітинах-цільях нирки [4]. Іntenсивно вивчається поліморфізм генів ангіотензинконвертуючого ферменту (АКФ) і рецепторів Ан II [2]. Відкриття поліморфізму АТ-рецепторів, а за сутністю, проявів індивідуальної реактивності організму, порушило питання про значення цього явища у варіабельності дії відповідних блокаторів [1]. Не менш значущим є вивчення особливостей реакції органів на етіо- і патогенетичні фактори у індивідуумів з різною хемосенситивністю АТ-рецепторів (так звані нормо-, гіпо- і гіперреактивні пацієнти). У вивченні патогенезу постобструктивної нефропатії такий підхід є перспективним з огляду на залежність запально-репаративних процесів в нирці від РАС.

Метою дослідження стало вивчення структури нефронів у тварин із зміненою чутливістю ангіотензинових рецепторів І-типу у віддаленій термін після односторонньої обструкції сечовода (ООС).

МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ Дослідження виконано на дорослих білих щурах-самцях лінії Вістар масою 220±25 г, що знаходилися в обмінній клітці і мали вільний доступ до води і їжі. Для вивчення чутливості АТ-рецепторів І-типу використовували тест *in vitro* з індукованою агрегацією тромбоцитів шляхом їхньої інкубації з ангіотензином II (АТ_{II}). На підставі дослідження ІС₅₀ ангіотензину II (інгібуюча концентрація АТ_{II}, що підвищує агрегацію тромбоцитів *in vitro* на 50 %) в експеримент були відібрані тварини з нормальною чутливістю рецепторів (нормореактивні, n=20; ІС₅₀ складала 0,95±0,05 мкМ) і зниженою чутливістю (гіпореактивні, n=30, ІС₅₀ знаходилася в межах 1,30±0,10 мкМ). Анестезію виконували шляхом внутрішньоочеревинного введення 1 % розчину гексеналу. Після середньої лапаротомії розсікали стінку сечового міхура і через устя лівого сечовода в його просвіт вводили ангіокатетер. Катетер проводили під шкірою, вільний кінець виводили на ший і приєднували до пластикової пробірки для збору сечі. Черевну стінку пошарово зашивали. Через 2 доби після операції катетер закривали, що відтворювало гостре порушення пасажу сечі, а через 48 годин відновлювали відтік сечі з лівої нирки.

Морфометричний аналіз нирок проводили в 4-х зонах нирки за [7] через 7-14 днів і 1 місяць після ООС. Парафінові зрізи товщиною 5±1 мкм забарвлювали гематоксиліном і еозинном, за методом ван Гізон, а також ставили РАС-реакцію. Клінічну ситуацію після усунення оклюзії сечовода і призначення блокаторів АТ-рецепторів у пацієнтів відтворювали в експерименті для аналізу закономірностей ремоделювання нефронів. Гіпореактивних тварин розділили на дві підгрупи: у дослідній (n=20) щурам

вводили Лозартан (селективний блокатор ангіотензинових рецепторів І-типу, що додавали в питну воду з розрахунку 10 мг/кг маси в день протягом двох тижнів), у підгрупі порівняння (n=10) тварини одержували воду. Отримані результати обробляли статистично з використанням пакета комп'ютерних прикладних програм.

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ У нормореактивних тварин через 7 діб після ООС при дослідженні суперфіційних і кортикальних нефронів виявили, що питомий обсяг канальців нефронів з нормальною будовою був вищим в 1-й зоні порівняно з 3-ю (відповідно 88,5±1,3% і 84,0±1,1%; p<0,05). В юкстамедулярних нефронах питомий обсяг таких канальців у 2-й і 4-й зонах був схожим (відповідно 89,7±1,4 % і 90,7±1,5 %). Важливим уявляється однаковий ступінь альтерації канальців у 1-й і 2-й зонах кіркової речовини (відповідно 5,66±0,25 % і 5,17±0,21 %). Через 1 місяць порівняно з попереднім терміном спостереження питомий обсяг канальців з ознаками альтерації істотно знижувався і склав у 1-й зоні – 0,52±0,04 %, у 2-й – 0,44±0,03 %, у 3-й і 4-й зонах – 0,47±0,04 %.

У гіпореактивних щурів підгрупи порівняння через 1 місяць після усунення ООС виявили розростання мезангіума в ниркових тільцях переважно суперфіційних і кортикальних нефронів. Більш виражені гідропічні порушення і некротичні процеси виявлені в епітеліоцитах проксимальних канальців (ПК). Морфометричне дослідження свідчить про прогресію альтерації нефронів. Порівняно з терміном спостереження 7 днів питомий обсяг канальців з нормальною структурою в 1-й зоні зменшився на 7,2 % (p<0,05), тоді як у 2-й зоні не змінився. Причому якщо зіставити питомий обсяг канальців з нормальною структурою в обох зонах кіркової речовини, то не викликає сумнівів велика поширеність альтерації ПК і дистальних канальців (ДК) в суперфіційних та кортикальних нефронах порівняно з юкстамедулярними (ЮМН) (на 6,5 %; p<0,05) (мал). На цьому фоні більш високі значення питомого обсягу канальців з ознаками альтерації в 3-й зоні порівняно з 4-ю (відповідно 22,7±0,3 %, і 18,6±0,21 %; p<0,01) віддзеркалюють наслідки підвищеного завантаження товстої висхідної частини петлі Генле (ТВЧПГ) при зниженні функції ПК суперфіційних і кортикальних нефронів, що грають провідну роль у підтримці водно-електролітного гомеостазу.

В експериментальній групі через 1 місяць після ООС на фоні введення лозартану морфометричний аналіз кіркової і мозкової речовини нирок продемонстрував тенденцію до відновлення структури нефронів. Порівняно з терміном спостереження 14 днів приріст абсолютних значень питомого обсягу канальців з нормальною будовою в суперфіційних і кортикальних нефронах був статистично значущо вище, ніж у ЮМН. Так у 1-й і 3-й зонах цей відносний показник склав відповідно 8,6±0,21 % і 4,81±0,13 %, тоді як у 2-й і 4-й зонах – 6,4±0,16 % і 2,1±0,1 % (p<0,05). Таким чином, у ПК і ДК кіркової речовини інтенсивність репаративних процесів була більш високою, ніж у ТВЧПГ мозкової речовини, тобто складалася ситуація протилежна тій, яку спостерігали через 14 днів після ООС. Даний факт є очікуваним, з огляду на оптимізацію перитубулярного кровообігу при досягненні ефекту блокатора АТ-рецепторів І-типу і відновлення співвідношення регіонарних кровообігів в органі [3]. В канальцях усіх груп нефронів гідропічні зміни переважали над некротичними, що відбиває відновлення метаболізму в клітинах нефронів і завершення альтерації.

Порівняно з попереднім терміном спостереження питомий обсяг канальців з ознаками альтерації (некротичні+гідропічні зміни) помітно зменшився. Для суперфіційних і кортикальних нефронів цей регрес склав у 1-й зоні 3,13±0,09 % і 3-й зоні 3,54±0,10 % (p<0,05), а для ЮМН у 2-й і 4-й зонах відповідно – 1,98±0,09 % і 2,25±0,11 % (p<0,05).

Питомий обсяг канальців з нормальною будовою в 1-й і 3-й зонах, а також 2-й і 4-й зонах нирки був приблизно однаковим, тоді як у попередній термін спостереження аль-

терація ПК і ДК переважала над такою у ТВЧПГ. Звертає на себе увагу відставання репаративних процесів у ТВЧПГ юкстамедулярних нефронів порівняно з такою суперфіційних і кортикальних нефронів (питомий обсяг канальців з нормальною будовою в 4-й зоні на 3,7 % менше, ніж у 3-й зоні; p<0,05). Дана ситуація на перший погляд є парадоксальною з огляду на те, що питомий обсяг канальців з ознаками репарації у ТВЧПГ ЮМН нефронів вище, ніж в суперфіційних і кортикальних нефронах (на 1,82 %; p<0,01). Проте, може бути кілька пояснень цього феномену. По-перше, завершення репаративних процесів в суперфіційних і кортикальних нефронах і, як наслідок, зниження інтенсивності проліферації. Для порівняння в 1-й зоні питомий обсяг канальців з ознаками репарації порівняно з попереднім терміном спостереження знизився приблизно в 14 разів. По-друге, низька компенсаторна потужність клітин ПК ЮМН при їхньому ушкодженні призводить до збільшення завантаження ТВЧПГ, що обмежує швидкість репарації.

Цікавими є результати морфометричного аналізу нирок в експериментальній підгрупі з введенням лозартану і підгрупі порівняння (без введення лозартану) через 1 місяць після ООС. В експериментальній підгрупі питомий обсяг канальців з нормальною будовою в досліджених зонах перевищував 95 %; приріст абсолютних значень даного показника у порівнянні з підгрупою порівняння склав у 1-й і 3-й зонах 23,0 %; а в 2-й і 4-й зонах – 15,4±1,4 % і 16,4±1,5 % (p<0,001). Факт більш інтенсивного відновлення суперфіційних і кортикальних нефронів порівняно з ЮМН при введенні лозартану підкреслює відміни ефектів АТ₁ в патогенезі зниження функціональної повноцінності різних груп нефронів [6]. У досліджених зонах питомий обсяг канальців з ознаками альтерації значно знижувався в порівнянні з таким у підгрупі порівняння. На фоні фармакологічної корекції відбувалася активація репаративних процесів у канальцях нефронів, причому пік максимальної активності реєстрували через 14 діб. Питомий обсяг канальців з ознаками репарації склав у 1-й і 3-й зонах відповідно 5,88±0,31 % і 1,84±0,11 %; а в 2-й і 4-й зонах – 4,77±0,26 % і 3,35±0,20 %.

Таким чином, різна функціональна активність РАС і відповідна зміна чутливості АТ-рецепторів супроводжується індивідуалізацією траєкторії ремоделювання нефронів після ООС, що повинно враховуватися при розробці оптимальних схем консервативної терапії. Відновлення структури нефронів (зменшення проявів некрозу і дистрофії) при використанні лозартану дозволяє розглядати даний селективний блокатор АТ₁-рецепторів як препарат вибору для профілактики ренальних дисфункцій після ООС. Перспективи подальших досліджень: аналіз чутливості АТ-рецепторів дозволить прогнозувати ступінь ваги ушкодження нирки після оклюзії сечовода й оптимізувати тактику лікування.

ЛІТЕРАТУРА

1. Леонова М.В. Клиническая фармакология антагонистов рецепторов ангиотензина II // Фарматека. – 2003. – №12. – С.42-46.
2. Чистяков Д.А., Кабалова Ж.Д., Терещенко С.Н. и др. Полиморфизм гена сосудистого рецептора ангиотензина и сердечно-сосудистые заболевания // Тер. архив. – 2000. – №4. – С.27-30.
3. de Vries P.A., de Zeeuw D., de Jong P.E., Navis G. The abnormal renal vasodilator response to D1-like receptor stimulation in conscious SHR can be normalized by AT1 blockade // J. Cardiovasc. Pharmacol. – 2004. – Vol. 44, № 5. – P. 571-576.
4. Esteban V., Lorenzo O., Ruperez M. et al. Angiotensin II, via AT1 and AT2 receptors and NF-kappaB pathway, regulates the inflammatory response in unilateral ureteral obstruction // J. Am. Soc. Nephrol. – 2004. – Vol. 15, № 6. – P. 1514-1529.
5. Klahr S., Morrissey J. Obstructive nephropathy and renal fibrosis // Am. J. Physiol. Renal Physiol. – 2002. – Vol. 283, №5. – P. 861-875.
6. Lautrette A., Li S., Allili R. et al. Angiotensin II and EGF receptor cross-talk in chronic kidney diseases: a new therapeutic approach // Nat. Med. – 2005. – Vol. 11, № 8. – P. 867-874.
7. Pfaller W. Structure function correlation on rat kidney // Adv. Anat. Embryol. Cell Biol. – 1982. – Vol. 70. – P. 176-194.
8. Ruiz-Ortega M., Esteban V., Ruperez M. et al. Renal and vascular hypertension-induced inflammation: role of angiotensin II // Curr. Opin. Nephrol. Hypertens. – 2006. – Vol. 15, № 2. – P. 159-166.