

ПОРУШЕННЯ ФЕРМЕНТАТИВНОЇ ЛАНКИ АНТИОКСИДАНТНОГО ЗАХИСТУ ТКАНИНИ НИРОК ПРИ ГОСТРОМУ УРАЖЕННІ ЛЕГЕНЬ

ПОРУШЕННЯ ФЕРМЕНТАТИВНОЇ ЛАНКИ АНТИОКСИДАНТНОГО ЗАХИСТУ ТКАНИНИ НИРОК ПРИ ГОСТРОМУ УРАЖЕННІ ЛЕГЕНЬ – В інтактних білих щурів активність СОД і каталази істотно переважає у тканині нирок, ніж легень. Після моделювання гострого ураження легень у тканині нирок ці показники знижуються, разом з тим, як у легенях – зростають. Протягом експерименту відмічається достовірно менший рівень СОД і каталази у тканині нирок, ніж легень. Отримані результати вказують на нижчий резерв ферментативної ланки антиоксидантного захисту в нирках, ніж у легенях.

НАРУШЕНИЯ ФЕРМЕНТАТИВНОГО ЗВЕНА АНТИОКСИДАНТНОЙ ЗАЩИТЫ ТКАНИ ПОЧЕК ПРИ ОСТРОМ ПОРАЖЕНИИ ЛЕГКИХ – В интактных белых крыс активность СОД и каталазы в ткани почек существенно преобладает над активностью легких. После моделирования острого поражения легких в ткани почек эти показатели снижаются, в то время, как в легких – увеличиваются. В течение эксперимента отмечается достоверно меньший уровень СОД и каталазы в ткани почек, в сравнении с легкими. Полученные результаты указывают на более низкий резерв ферментативного звена антиоксидантной защиты почек.

THE VIOLATIONS IN FERMENTATIVE BRANCH OF ANTIOXIDANT PROTECTION OF RENAL TISSUE UNDER THE BACKGROUND OF ACUTE – In intact rats the activity of SOD and catalase significantly predominates in kidney tissue than the lungs. After simulation of acute lung injury in kidney tissue, these figures are reduced, while in lungs – are increasing. During the experiment observed significantly lower levels of SOD and catalase in kidney tissue than the lungs. The results obtained indicate a lower reserve level of antioxidant defense enzyme in the kidney than in the lung.

Ключові слова: гостре ураження легень, антиоксидантний захист, нирка.

Ключевые слова: острое поражение легких, антиоксидантная защита, почка.

Key words: acute lung injury, antioxidant protection, the kidney.

ВСТУП Гостре ураження легень (ГУЛ) – це синдром гострої легеневої недостатності, що виникає як відповідь на локальну чи системну гіпоксію тканин, їх ішемію та реперфузію з багатофакторною етіологією. При цьому запальний процес у легенях пов'язаний з активацією нейтрофільних гранулоцитів, ендотеліоцитів, продукцією вільних кисневих радикалів, гіперцитокінемією та іншими факторами. Основну роль у патогенезі відіграє некоригований набряк легень внаслідок пошкодження альвеоло-капілярної мембрани [1].

ГУЛ є поліетіологічним синдромом і може розвиватися у хворих із легеневою і позалегеневою патологіями. В його основі лежить значне порушення дифузії газів через альвеоло-капілярну мембрану з розвитком гіпоксемії, що негативно відбивається на тканинах й органах і зумовлює розвиток поліорганної недостатності [2, 3].

Розвиток гіпоксемії призводить до інтенсифікації вільнорадикального окиснення ліпідів. У наших попередніх дослідженнях було показано, що на тлі моделювання ГУЛ у сироватці крові, тканині легень і нирок

суттєво зростає вміст ТБК-активних продуктів ліпопероксидації протягом 2–24 год експерименту. В сироватці крові й тканині легень він поступово зростає впродовж терміну спостереження, разом з тим, як у тканині нирок вже через 2 год досягає максимальної величини й залишається на такому ж рівні до закінчення експерименту [4]. При цьому виникають порушення в системі антиоксидантного захисту. Проте їх роль у патогенезі ураження нирок у умовах ГУЛ вивчено недостатньо.

Метою роботи стало з'ясувати динаміку показників ферментативної ланки антиоксидантного захисту – активності супероксиддисмутази і каталази в сироватці крові, тканині легень та нирок у динаміці експериментального ГУЛ.

МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ В експериментах використано 30 нелінійних білих щурів-самців масою 160–180 г. Усіх тварин поділили на 5 груп – контрольну і чотири дослідних. У дослідних групах під тіопентало-натрієвим наркозом (40 мг·кг⁻¹ маси) тваринам моделювали ГУЛ шляхом введення у трахею соляної кислоти (рН 1,2) в дозі 1,0 мл·кг⁻¹ на вдиху [5]. Контрольним тваринам вводили еквівалентний об'єм ізотонічного розчину натрію хлориду. Тварин дослідних груп виводили з експерименту через 2, 6, 12 і 24 год після введення соляної кислоти в умовах знеболювання (тіопентал натрію, 80 мг·кг⁻¹) методом тотального кровопускання з серця. Рівень антиоксидантної системи визначали у сироватці крові, гомогенатах тканини легень і нирок за активністю супероксиддисмутази (СОД) [6] і каталази [7]. Статистичну обробку результатів виконано у відділі системних статистичних досліджень університету в програмному пакеті Statsoft STATISTIKA.

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕНЬ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ Як видно з таблиці 1 і рисунка 1, у сироватці крові активність СОД стосовно контрольної групи змінювалася хвилеподібно. Через 2 год після моделювання ГУЛ вона практично не змінювалася ($p > 0,05$), через 6 год – зростала на 8,2 % ($p < 0,05$), що також було статистично достовірно вищим від попереднього терміну спостереження (на 13,9 %, $p \leq 0,05$). Через 12 год активність СОД сироватки крові поверталася до рівня контролю і ставала статистично достовірно меншою, ніж через 6 год (на 13,7 %, $p \leq 0,05$). Через 24 год вона ще більше знижувалася і ставала статистично достовірно меншою, ніж у контрольній групі – на 26,5 % ($p < 0,005$), та порівняно із попередніми термінами спостереження (відповідно на 22,7, 32,1 і 21,3 %, $p \leq 0,05$).

У тканині легень через 2 год експерименту активність СОД практично не змінювалася стосовно контрольної групи ($p > 0,05$). Через 6 год показник значно зростав – на 35,0 %, порівняно із контрольною групою ($p < 0,005$), на 30,2 % стосовно попереднього терміну спостереження ($p \leq 0,05$). Далі він знижувався на 12,9 %, порівно з попереднім терміном спостережен-

Таблиця 1. Активність СОД у сироватці крові, тканині легень і нирок у динаміці гострого ураження легень (M±m)

Місце визначення	Контроль (n=6)	Гостре ураження легень			
		2 год (n=6)	6 год (n=6)	12 год (n=6)	24 год (n=6)
Сироватка крові мкмоль·л ⁻¹	48,37±0,98	45,95±1,85	52,33±1,07 [*]	45,15±1,90	35,53±1,19 ^{***}
Тканина легень, мкмоль·кг ⁻¹	35,43±2,12	36,72±0,42	47,83±0,95 ^{***}	41,65±0,74 [*]	35,27±0,55
Тканина нирок, мкмоль·кг ⁻¹	50,25±1,95	29,40±1,04 ^{***}	31,55±1,74 ^{***}	35,07±0,86 ^{***}	32,47±1,05 ^{***}
p	<0,005	<0,005	<0,005	<0,005	<0,05

Примітки: тут і в табл. 2:

- 1) ^{*} – вірогідність відмінностей показників стосовно контрольної групи тварин (^{*} – p<0,05; ^{**} – p<0,01; ^{***} – p<0,005);
 2) p – вірогідність відмінностей показника, визначеного у тканині нирок і легень.

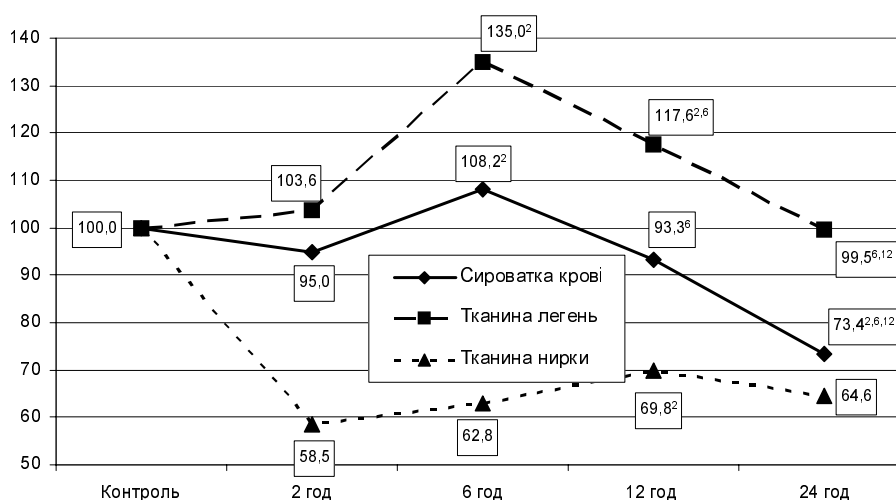


Рис. 1. Динаміка активності СОД (у відсотках стосовно контрольної групи) в сироватці крові, тканині легень і нирки після моделювання гострого ураження легень (тут і на рис. 2: ^{2,6,12} – відмінності показника стосовно 2, 6 і 12 год спостереження статистично достовірні, p≤0,05).

ня (p≤0,05), проте продовжував залишатися більшим, ніж у контролі, на 17,6 % (p<0,05). До 24 год показник знижувався і досягав рівня контролю (p>0,05). В цей термін спостереження він виявився статистично достовірною меншим стосовно 6 і 12 год спостереження (відповідно на 26,2 і на 15,3 %, p≤0,05).

У нирках до 2 год експерименту відбулось найбільш значуще, практично наполовину зниження досліджуваного показника (на 41,6 %, p<0,005). Після значного зменшення вмісту СОД на початку розвитку ГУЛ, до 6 год експерименту інтенсивність антиоксидантного захисту поступово зростала і така тенденція утримувалась до 12 год дослідження, коли показник ставав статистично достовірною більшим, ніж через 2 год експерименту (на 19,3 %, p≤0,05). Проте в цей термін спостереження він залишався на 30,2 % меншим від рівня контролю (p<0,005). Після цього і до 24 год експерименту показник практично не змінювався і залишався достовірною меншим від рівня контролю (35,4 %, p<0,005).

Звертає на себе увагу той факт, що в контролі у тканині нирок активність СОД значно перевищувала аналогічний рівень тканини легень (41,8 %, p<0,005).

Проте в умовах моделювання ГУЛ у всі терміни експерименту досліджуваний показник виявився істотно меншим у тканині нирок, ніж легень: через 2 год – на 19,9 % (p<0,005), через 6 год – на 34,0 % (p<0,005), через 12 год – на 15,87 % (p<0,005), через 24 год – на 7,9 % (p<0,05).

При аналізі зміни активності каталази (табл. 2 та рис. 2) в крові видно, що вони відбувалися вже на початку експерименту. Через 2 год після моделювання ГУЛ активність ферменту збільшилась на 9,3 % і ця зміна вже набула статистичного характеру (p<0,05). Продовження дослідження супроводжувалося подальшим підвищенням показника, а саме на 20,7 % (через 6 год дослідження) порівняно з контролем (p<0,005). Після цього терміну спостереження зміни активності каталази почали носити інший характер: у цей період з'явилась тенденція до зниження. Через 12 год показник знизився на 4,7 %, порівняно з попереднім значенням, але залишався статистично відмінним від показника контролю. До кінця дослідження відмічалось подальше зниження активності й через 24 год її рівень був нижчим від контрольного на 10,5 % (p<0,10).

Зміни активності каталази в легенях носили схожий характер. Так, через 2 год експерименту спостерігалось значне збільшення активності, що досягло 20,0 % (p<0,005). До наступного етапу ГУЛ відмічалось подальше підвищення показника зі збільшенням його практично вдвічі. Таким чином, через 6 год експерименту активність ферменту досягнула максимально високого значення і виявилась на 87,6 % вищою від рівня контролю. На такому рівні показник утримувався через 12 год дослідження. Після цього спостерігалось значне зменшення досліджуваної величини, що знизилась, порівняно з попереднім значенням, на

Таблиця 2. Активність каталази в сироватці крові, тканині легень і нирок у динаміці гострого ураження легень ($M \pm m$)

Місце визначення	Контроль (n=6)	Гостре ураження легень			
		2 год (n=6)	6 год (n=6)	12 год (n=6)	24 год (n=6)
Сироватка крові, мкмоль·л ⁻¹	40,12±1,57	43,85±0,85 [#]	48,43±1,36 ^{**}	46,15±1,06 ^{**}	35,91±1,35
Тканина легень, мкмоль·кг ⁻¹	25,58±1,75	30,63±0,40 ^{***}	47,98±0,72 ^{***}	47,73±0,58 ^{***}	38,48±1,03 ^{***}
Тканина нирок, мкмоль·кг ⁻¹	57,22±1,12	29,40±1,04 ^{***}	33,47±1,11 ^{***}	42,75±2,76 ^{***}	55,77±1,47
p	<0,005	>0,05	<0,005	>0,05	<0,005

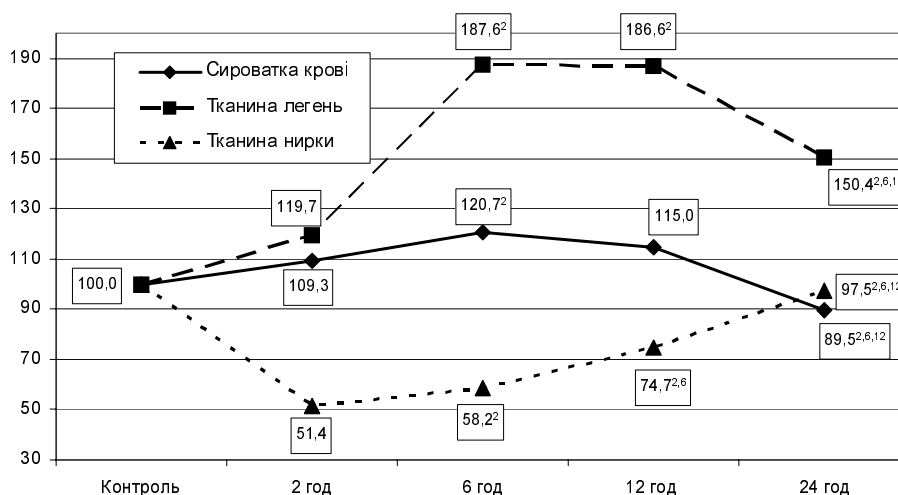


Рис. 2. Динаміка активності каталази (у відсотках стосовно контрольної групи) в сироватці крові, тканині легень і нирки після моделювання гострого ураження легень.

19,4 %, але все ж достовірно ($p < 0,005$) відрізнялась від вихідного показника на 50,4 %.

У свою чергу, активність каталази у тканині нирок за умов контролю спостерігалась найвищою. Та вже з початком розвитку ГУЛ даний показник різко зменшився і через 2 год дослідження виявився вдвічі меншим від вихідного рівня. В подальшому ферментативна активність поступово зростала і вже через 6 год перевищувала попередній рівень на 13,8 %. Завдяки цій тенденції на наступному етапі дослідження показник відрізнявся від рівня контролю лише на 25,3 % (через 2 год це значення становило 48,6 %), та все ж залишався статистично відмінним. Зростання показника до закінчення експерименту призвело до того, що його значення на 12 год досягнуло вихідного рівня ($p > 0,05$).

Порівнюючи зміни активності каталази легень та нирок, бачимо, що їх зміни були направлені різносторонньо. Вихідний рівень показника в легенях був вдвічі нижчим, ніж у нирках. При моделюванні ГУЛ активність ферменту в легенях поступово підвищувалася, а в цей час у нирках відмічалось різке максимальне її зниження. Проте через 2 год експерименту різниця між показниками ще не стала статистично відмінною. Через 6 год активність у легенях перевищувала аналогічну в нирках на 30 % ($p < 0,005$). У цей термін спостереження величини збільшувались в обох органах, але у легенях підвищення виявилось більшим. Через 12 год активність каталази в тканині легень практично не змінювалась стосовно попереднього терміну, разом з тим, як у тканині нирок вона суттєво

збільшилася ($p \leq 0,05$). Це призвело до відсутності статистично значущих відмінностей величини досліджуваного показника у тканині легень і нирок ($p > 0,05$).

Через 24 год активність каталази у тканині легень суттєво знизилася – на 19,4 % стосовно попереднього терміну спостереження ($p \leq 0,05$). У тканині нирок вона збільшилася на 30,4 % ($p \leq 0,05$), досягнувши рівня показника у тканині нирок на 44,9 % перевищував аналогічний показник тканині легень ($p < 0,005$).

Таким чином, у вихідному стані активність СОД і каталази істотно переважає в тканині нирок, ніж легень. Це вказує на те, що нирка функціонально більше піддається прооксидантним впливам, ніж легень, і є чутливішою до гіпоксії внаслідок підвищеного рівня ферментативної ланки антиоксидантного захисту в здоровому організмі. Очевидно, у тканині нирок менші резервні можливості антиоксидантного захисту, ніж легень. Саме цим, ймовірно, можна пояснити високу чутливість епітеліальних структур паренхіми нирок до гіпоксії, що підтверджується роботами ряду авторів [8]. Дане припущення знайшло своє підтвердження після моделювання ГУЛ. В умовах розвитку системної гіпоксемії активність СОД і каталази суттєво знижувалася у тканині нирок вже через 2 год після моделювання ГУЛ і залишалися на такому ж рівні до 12 год експерименту. Отже, у тканині нирок внаслідок утворення активних форм кисню настає швидке виснаження ферментативної ланки антиоксидантного захисту. Через 24 год рівень СОД продовжує залишатися зниженим, разом з тим, як каталази – нормалізується. Це

вказує на більший потенціал каталази щодо відновлення своєї активності, ніж СОД.

У свою чергу, в тканині легень активність цих антиоксидантних ферментів в умовах ГУЛ підвищується. Отже, тканина легень володіє більшим резервом антиоксидантного захисту, ніж тканина нирок. Тому при порушенні функціонального стану легень досить ймовірним є одночасне виникнення ниркової дисфункції, що показано у роботах ряду авторів [9].

Отже, одним із механізмів порушення функції нирок в умовах ГУЛ є виснаження ферментативної ланки антиоксидантного захисту, що слід враховувати при розробці заходів корекції поліорганної дисфункції в умовах клініки.

ВИСНОВКИ 1. В інтактних білих щурів активність СОД і каталази істотно переважає у тканині нирок, ніж легень, відповідно на 41,8 % та у 2,24 раза, що вказує на нижчий резерв ферментативної ланки антиоксидантного захисту в нирках.

2. Після моделювання ГУЛ вже через 2 год у тканині нирок настає суттєве зниження активності СОД і каталази, порівняно із контрольною групою, разом з тим, як у легнях ці показники зростають. До закінчення експерименту активність СОД у тканині нирок продовжує залишатися зниженою, активність каталази через 24 год повертається до рівня контролю. У тканині легень СОД через 24 год знижується до рівня контролю, а активність каталази залишається підвищеною. У всі терміни спостереження ГУЛ зумовлювало статистично достовірно менший рівень СОД у тканині нирок, ніж легень, та каталази через 6 і 24 год.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Бойчук Т. М. Патолофізіологія гепаторенального синдрому при гемічній гіпоксії / Т. М. Бойчук, Ю. Є. Роговий, Г. Б. Попович. – Чернівці : Медичний університет, 2012. – 192 с.
2. Метод определения активности каталазы / М. А. Королюк, Л. И. Иванова, И. Г. Майорова, В. Е. Токарев // Лабораторное дело. – 1988. – № 1. – С. 16–19.
3. Сас П. А. Патогенетична роль пероксидного окиснення ліпідів в пошкодженні нирок при гострому ураженні легень / П. А. Сас // Здобутки клінічної та експериментальної медицини. – 2013. – № 2. – С. 161–164.
4. Чевари С. Роль супероксиддисмутазы в окислительных процессах клетки и метод определения ее в биологических материалах / С. Чевари, И. Чаба, Й. Сокей // Лаб. дело. – 1985. – № 11. – С. 678–681.
5. Predictors of hospital mortality in a population-based cohort of patients with acute lung injury // С. R. Cooke, J. M. Kahn, E. Caldwell [et al.] // Crit. Care Med. – 2008. – Vol. 36(5). – P. 1412–1420.
6. Dexmedetomidine attenuates remote lung injury induced by renal ischemia-reperfusion in mice / J. Gu, J. Chen, P. Xia [et al.] // Acta Anaesthesiol. Scand. – 2011. – Vol. 55, № 10. – P. 1272–1278.
7. Liu K. D. Advances in critical care for the nephrologist: acute lung injury / K. D. Liu, M. A. Matthay // Clin. J. Am. Soc. Nephrol. – 2008. – Vol. 3(2). – P. 578–586.
8. Matthay M. A. The acute respiratory distress syndrome: pathogenesis and treatment / M. A. Matthay, R. L. Zemans // Annu. Rev. Pathol. – 2011. – Vol. 6. – P. 147–163.
9. Matute-Bello G. Animals model of acute lung injury / G. Matute-Bello, C. Frevent, T. Martin // Am. J. Physiol. Lung Cell. Mol. Physiol. – 2008. – Vol. 295. – P. 379–391.

Отримано 05.03.14