

Х. М. МАРКОВ, В. Г. ПИНЕЛИС

ВЛИЯНИЕ ВНУТРИПОЧЕЧНОЙ ИНФУЗИИ ПРОСТАГЛАНДИНА E_2 НА НЕКОТОРЫЕ ФУНКЦИИ ПОЧЕК У СОБАК

Механизмы реабсорбции и экскреции почками натрия и воды находятся в настоящее время в центре внимания многих исследователей. В ряде работ установлена зависимость между почечным кровотоком и экскрецией натрия—выявлено значение почечного перфузионного давления, почечной вазодилатации в экскреции натрия [3, 7, 12, 14, 16, 24].

Вместе с тем механизмы, лежащие в основе этих взаимодействий, остаются еще не до конца выясненными. Особое значение в этой связи придают простагландинам [2, 8, 9, 15, 17].

В предыдущих наших исследованиях [1] было показано, что внутрипочечная инфузия простагландина A_1 вызывает увеличение почечного кровотока, усиление экскреции натрия и секреции ренина.

В настоящей работе мы изучили в этом плане влияние простагландина E_2 и попытались оценить его эффекты на внутрипочечное распределение кровотока, а также связать это с экскрецией натрия.

Материал и методы. Опыты были поставлены на 10 собаках обоих полов (весом 15—25 кг). Под нембуталовым наркозом (внутривенно в дозе 30 мг/кг веса) канюлировали бедренные артерии и вены, оба мочеточника, почечные артерии и вену. АД в почечной и бедренной артериях регистрировали электроманометрически. Активность ренина в артериальной и венозной крови почек определяли модифицированным методом Пиккенза и соавт. Почечный кровоток (ПК) и скорость клубочковой фильтрации (СКФ) оценивали по клиренсам ПАГ и креатинина, которые вводили внутривенно с постоянной скоростью [1].

Простагландин E_2 (ПГЕ₂ производство Up-John Comp. USA), растворенный в этаноле и физиологическом растворе накануне исследования, в дозе 2 мкг/мин. инфузирова́ли в левую почечную артерию со скоростью 0,4 мл/мин. До введения препарата в течение 30 мин. трижды измеряли контрольные клиренсы ПАГ и креатинина. Инфузию ПГЕ₂ проводили в течение 30 мин., при этом снова трижды измеряли ПК и СКФ. После окончания инфузии животных забивали, извлекали обе почки, взвешивали, и из каждой почки брали по 3 кусочка ткани (наружный корковый слой, внутренний корковый и целиком мозговой) для изучения содержания натрия. Концентрацию натрия в крови, моче и почках определяли методом пламенной фотометрии.

Содержание ПАГ в плазме крови и моче определяли по методу Брун, а креатинина—рутинным методом.

Почечный плазматок (ПП—С_{ПАГ}) в левой почке рассчитывали на основании принципа Фика по формуле:

$$C_{\text{ПАГ}} = \frac{U_{\text{ПАГ}} \cdot V}{A - B}, \text{ где}$$

А—концентрация ПАГ в артериальной крови, В—концентрация ПАГ в венозной крови. Степень экстракции ПАГ ($E_{\text{ПАГ}}$) определяли по формуле:

$$E_{\text{ПАГ}} (\%) = \frac{A-B}{A} \cdot 100$$

ПК вычисляли на основании данных $C_{\text{ПАГ}}$ и гематокрита. Полученные данные пересчитывались на 1 г веса почки и подвергались статистической обработке с использованием критерия Стьюдента.

Результаты исследований. Как и в предыдущих наших исследованиях с ПГА₁, инфузия в артерию левой почки ПГЕ₂ в дозе 2 мкг/мин. вызывала незначительное падение АД в ней ($P > 0,1$). Незначительно менялось и системное АД, которое измеряли в бедренной артерии.

Как видно из табл. 1, инфузия ПГЕ₂ вызывала значительное повышение ПП и ПК/ПП. В то же время $E_{\text{ПАГ}}$ уменьшилась. Увеличение ПП и ПК при инфузии препарата происходило без изменений СКФ, при этом диурез увеличился на 80%, а натрийурез—более чем в 2 раза. Содержание натрия в плазме крови и количество профилированного натрия практически не менялось.

Введение ПГЕ₂ приводило далее к снижению сопротивления почечных сосудов и уменьшению фильтрационной фракции (ФФ). Во всех случаях ПГЕ₂ вызывал увеличение активности ренина в оттекающей от почки венозной крови, причем нарастание активности ренина происходило не сразу, а на 20 или 30-й мин. инфузии препарата. На основании данных уровня ренина в венозной и артериальной крови и почечного плазмотока вычисляли скорость секреции ренина, во время инфузии она также оказалась повышенной.

Как видно из табл. 1, в правой неинфузируемой почке мы не наблюдали изменений почти всех изученных параметров. Единственное, что можно отметить—это некоторое (с тенденцией к достоверности) уменьшение диуреза и экскреции натрия.

Определение содержания натрия в отдельных слоях обеих почек выявило уменьшение его в мозговом слое инфузируемой почки.

Обсуждение результатов. Отсутствие изменений в функциональном состоянии правой почки свидетельствует о том, что ПГЕ₂ практически не попал в системное кровообращение, а его действие ограничилось лишь инфузируемой левой почкой.

Инфузия ПГЕ₂ в левую почечную артерию увеличивает ПП и ПК в левой почке без выраженных изменений почечного перфузионного давления и СКФ. Это обстоятельство, а также наблюдаемое уменьшение сопротивления почечных сосудов свидетельствуют о внутривенной вазодилатации под влиянием ПГЕ₂. Аналогичные данные были получены в предыдущих наших исследованиях с внутривенной инфузией ПГА₁, а также другими авторами при инфузии различных вазодилататоров, в том числе простагландинов [1, 7, 11, 13].

Как показали расчеты сопротивления афферентных и эфферентных артериол инфузируемой почки [23], ПГЕ₂ вызывал примерно равное:

Таблица 1
Функциональное состояние почек при инфузии ПГЕ₂ в левую почечную артерию

Показатели	Статистические показатели	Контроль		Инфузия ПГЕ ₂	
		левая почка	правая почка	левая почка	правая почка
АД в почечной артерии, мм рт. ст.*	M H m	106,0±3,10	112,0±4,60	98,4±2,40	105,0±4,50
Почечный плазматок, мл/мин./1 г		3,80±0,30	3,10±0,30**	4,70±0,20	2,80±0,20
Почечный кровоток, мл/мин./1 г		7,50±0,40	6,10±0,60**	9,20±0,60	5,40±0,60
ЕПАГ, %		62,0±1,0	—**	50,0±1,0	—
СКФ, мл/мин./1 г		2,0±0,30	1,70±0,20	2,0±0,40	1,60±0,20
АРПК, мкг/%		2,2±0,20	—**	3,10±0,20	—
V, мл/мин.		0,27±0,03	0,20±0,01**	0,45±0,04	0,14±0,02
U _{Na} V, экв/мин./1 г		0,68±0,10	0,70±0,30**	1,40±0,20	0,40±0,10
ФФ		0,50±0,02	0,60±0,05**	0,40±0,01	0,58±0,03
U _{Na} V, экв/мин./1 г.		280,0±4,0	—	270,0±3,20	—
СПС, мм рт. ст./мл. мин.		0,42±0,03	0,57±0,06**	0,30±0,02	0,57±0,06
Содержание натрия в почке, мэкв/г сухого вещества		—	—	0,70±0,04	0,80±0,07
Содержание коркового слоя		—	—	—	—
Содержание медулярного слоя		—	—**	0,90±0,03	1,50±0,02

* Примечание: Для правой почки АД определяли в бедренной артерии ** P<0,05.
АРПК—активность ренина в почечной венозной крови; СПС—сopro-
твление почечных сосудов.

уменьшение этих параметров (на 30 и 25% соответственно). В связи с этим становится понятным наблюдаемое отсутствие изменений СКФ при введении простагландина.

Почечная вазодилатация, вызванная инфузией ПГЕ₂, сопровождается снижением общей реабсорбции натрия и увеличением натрийуреза на фоне неизменной СКФ. Механизм этого натрийуретического эффекта еще не до конца ясен, однако большинство авторов связывают его с расширением почечных артериол [7, 13, 18]. Любая вазодилатация в почке [10] вызывает повышение гидростатического и (в случае увеличения ПП и падения ФФ, что имело место в наших исследованиях) снижение онкотического давления в перитубулярных капиллярах и интерстициальной ткани. В результате действия указанных физических факторов происходит уменьшение проксимальной реабсорбции натрия и увеличение натрийуреза. Такой же механизм лежал, вероятно, и в основе обнаруженного нами натрийуреза под влиянием ПГЕ₂, хотя нельзя полностью исключить и прямое влияние последнего на энергетические системы канальцевого транспорта [20].

ПГЕ₂ блокирует, по-видимому, не только проксимальную, но в определенной мере и дистальную реабсорбцию натрия. В пользу этого свидетельствуют результаты определения содержания натрия в мозговом слое почки, которое оказалось сниженным. Это позволяет пред-

положить, что уменьшение содержания натрия в мозговом слое явилось следствием ингибирования его дистальной реабсорбции.

Несомненный интерес в плане выяснения механизмов натрийуретического эффекта ПГЕ₂ представляют данные о внутрипочечном перераспределении кровотока. В наших опытах ПГЕ₂ вызвал достоверное уменьшение $E_{ПАГ}$, что согласуется с данными других исследователей [7, 9, 13, 15, 22]. Однако в последнее время появились данные о том, что вазодилатация, вызванная введением ацетилхолина, простагландинов, приводит к увеличению коркового кровотока, вернее его юкстамедулярной части [4, 7, 9]. Тем не менее, найденное нами уменьшение содержания натрия в мозговом слое инфузируемой почки все же, вероятно, свидетельствует об увеличении кровотока.

Кроме того, по данным Карри и соавт., простагландины вызывают расширение *vasae rectae*, проходящих в медулярном слое.

Наблюдавшийся нами натрийурез под влиянием ПГЕ₂ сопровождался во всех случаях увеличенной экскрецией воды, что при неизменной СКФ свидетельствует об ингибирующем влиянии препарата на реабсорбцию воды, связанном, по-видимому, с двумя факторами: 1) конкурентными отношениями с АДГ путем изменения ПГЕ₂ активности аденил-циклазы (последняя, как известно, катализирует образование 3', 5'-циклического АМФ, опосредующего антидиуретический эффект вазопрессина) [6, 20]; 2) уменьшением осмолярности мозгового слоя (в результате снижения концентрации натрия там же), что также ведет к снижению обратной диффузии воды через стенки дистального канальца и собирательных трубок.

Как и в предыдущих наших исследованиях с внутрипочечной инфузией ПГА₁, ПГЕ₂ увеличивал секрецию почкой ренина, вероятно, в результате действия 3 факторов: 1) отмеченной выше блокады дистальной реабсорбции натрия (в том числе, очевидно, в области плотного пятна), что [24] приводит к усилению секреции ренина; 2) непосредственного действия ПГЕ₂ на образование циклического АМФ, который [19, 25] стимулирует секрецию ренина; 3) увеличения кровотока в мозговом слое, что ухудшает условия образования ангиотензина (замедляет кинетику реакции ренин—субстрат юкстамедулярными нефронами) [14], приводя к увеличению количества неутилизованного ренина.

В ы в о д ы

1. Внутрипочечная инфузия ПГЕ₂ увеличивает почечный плазмоток, кровоток, уменьшает сопротивление почечных сосудов и степень экстракции ПАГ.

2. ПГЕ₂ тормозит реабсорбцию натрия и воды почечными канальцами, что приводит к увеличению их экскреции при неизменной СКФ.

3. Инфузия ПГЕ₂ приводит к повышению секреции ренина.

Խ. Մ. ՄԱՐԿՈՎ, Վ. Գ. ՊԻՆԵԼԻՍ

ՊՐՈՍՏԱԳԼԱՆԴԻՆ E_2 -Ի ՆԵՐՆԵՐԻԿԱՄԱՅԻՆ ԻՆՖՈՒԶԻԱՅԻ
ԱԶԳԵՑՈՒԹՅՈՒՆԸ ՇՆՆԵՐԻ ՄՈՏ ԵՐԻԿԱՄՆԵՐԻ ՄԻ ՔԱՆԻ
ՖՈՒՆԿՑԻԱՆԵՐԻ ՎՐԱ

Ա մ փ ո փ ո լ մ

Էքսպերիմենտում ուսումնասիրվել է պրոստագլանդին E_2 -ի ինֆուզիան ձախ երիկամային զարկերակի մեջ և դրա ազդեցությունը երիկամային արյան հոսքի վրա, ռենինի արտադրման և նատրիումի արտազատման վրա: Ստացված տվյալները թույլ են տալիս բննարկելու պրոստագլանդինի ազդեցության մեխանիզմը երիկամի վրա:

Kh. M. MARKOV, V. G. PINELIS

INFLUENCE OF INTRARENAL PROSTAGLANDIN E_2 INFUSION
ON SOME FUNCTIONS OF KIDNEY IN DOGS

S u m m a r y

The influence of prostaglandin E_2 infusion into left renal artery on renal blood flow, renin secretion and sodium excretion had been studied in experiment.

Л И Т Е Р А Т У Р А

1. Марков X. М., Пинелис В. Г. Кардиология, 1973, 11, 32.
2. Наскрасова А. А. Автореф. докт. дисс. М., 1974.
3. Aperia A., Broberger C., Soderlund S. Amer. J. Physiol. 1971, 220, 1205.
4. Aukland K., Loyning E. Acta of Physiol. Scand., 1970, 79, 95.
5. Berl T., Schrier R. J. of Clin. Invest., 1973, 52, 463.
6. Brun C. J. Lab. Clin. Med., 1951, 37, 955.
7. Carriere S., Friborg J., Guay J. Amer. J. Physiol., 1971, 221, 92.
8. Davis J. Fed. Proc., 1967, 26, 60.
9. Daugherty T., Belleau L., Martino J., Earley L. Amer. J. Physiol., 1968, 215, 1442.
10. Earley L., Kahn M., Orloff J. J. of Clin. Invest., 1961, 40, 857.
11. Fitchman M. Proc. Intern. Congr. Nephrol., 4, 1968, 267.
12. Fojas J., Schmid H. Amer. J. Physiol., 1970, 219, 464.
13. Gross J., Barter F. Idem, 1973, 225, 218.
14. Iskowitz H., Hebert L., McGiff J. Circul. Res., 1973, 32, 550.
15. Johnston H., Herzog J., Lauler D. Amer. J. Physiol., 1967, 213, 939.
16. Martinez-Maldonado M., Tsaparas N., Eknayan G., Suki W. Amer. J. Physiol., 1972, 222, 1147.
17. McGiff J., Crowshaw K., Terragno N., Lonigro A., Strand J., Williamson M., Lee J. Ng K. Circul. Res., 1970, 26—27, 1, 121.
18. McNay J. Abe Y. Idem, 1970, 27, 1023.
19. Michelakis A., Caudle J., Liddle G. Proc. Soc. Expt. Biol. Med., 1969, 130, 748.
20. Orloff J. In „Nobel. Symp. 2d -Prostaglandins“, 1967, 112.
21. Pickens P., Bumpus F., Lloyd A., Page J. Circul. Res., 1965, 17, 435.
22. Pilkington L., Binder R. De Haas C., Pitts R. Amer. J. Phys., 1965, 208, 11.
23. Tagawa H., Vander A. Circul. Res., 1970, 26, 327.
24. Vander A. Physiol. Rev., 1967, 43, 321.
25. Winer N., Burch B., Chokshi D., Freedman A. In „Proc. 51 Meet. Endocr. Soc.“, 1969, 100.