

А.П. Иванов, Д.М. Фатеев

Влияние нефрэктомии и резекции почки на обмен катехоламинов у крыс

В настоящем исследовании изучен обмен катехоламинов (адреналина, норадреналина и дофамина) в крови, в почках, сердце и коре головного мозга у крыс после резекции почки и нефрэктомии. Показано, что нефрэктомия по сравнению с органосберегающей операцией приводила к большему нарушению в обмене катехоламинов, и полного его восстановления за месячный срок наблюдения не происходило.

Ключевые слова: резекция почки, нефрэктомия, катехоламины.

A.P. Ivanov, D.M. Fateev

The Influence of Nephrectomy and Kidney Resection on Rats' Catecholamine Metabolism

Metabolism of catecholamines (epinephrine, norepinephrine and dopamine) in blood, kidneys, myocardium and brain cortex in rats after kidney's resection or nephrectomy was studied in the present research. It was shown that nephrectomy led to more expressed disturbances in catecholamine metabolism so that complete normalization in concentration of catecholamines were not achieved in a period of 1 month.

Key words: kidney resection, nephrectomy, catecholamines.

Введение

В настоящее время при появлении опухолевых процессов и развитии рака почки основными методами лечения являются хирургические методы: нефрэктомия или резекция почки [1, 6]. Почка является важнейшим не только экскреторным, но и инкреторным органом [3, 9, 11]. В иннервации почки принимают участие симпатические норадренергические волокна. Они суживают приносящие и выносящие артериолы, стимулируют секрецию ренина юкстагломерулярным аппаратом почки и увеличивают концентрацию ангиотензина II, который обладает не только мощным вазоконстрикторным действием, но и приводит к возрастанию сердечного выброса [3].

В предыдущих наших исследованиях мы изучили влияние нефрэктомии на показатели вариабельности сердечного ритма у крыс и установили, что полного его восстановления не происходит за месячный период наблюдения [4].

Целью настоящего исследования являлось изучение обмена катехоламинов (адреналина, норадреналина и дофамина) у крыс после резекции почки и нефрэктомии.

Материал и методы исследования

Опыты были проведены на 140 белых беспородных крысах массой 180–210 г. Животные были

разделены на 2 экспериментальные группы по 60 крыс в каждой. Животным первой группы под нембуталовым наркозом (40 мг/кг внутривенно) проводили операцию по резекции нижнего полюса левой почки, а второй – операцию по нефрэктомии слева. После операции крыс выводили из наркоза, и в каждой группе через 7, 16 и 30 дней (по 20 животных в каждый срок эксперимента) забирала для определения катехоламинов (КА): кровь, правую и левую почки (в случае резекции), сердце и кору больших полушарий (КБП). В качестве контроля служили 20 животных.

Изучение биохимических показателей осуществлялось при помощи спектрофлуориметрических (спектрофлуориметр "Hitachi" MPF-4) и колориметрических (фотоэлектроколориметр КФК-2-УХЛ 4,2) методов. В изучаемых тканях организма определяли концентрацию адреналина (АД), норадреналина (НА) и дофамина (ДА). Вычисляли коэффициенты: «адреналиновый» (АД/НА) и «дофаминовый» (ДА/(АД+НА)). Уровень катехоламинов определяли дифференциально-флуориметрическим методом [5, 7].

Статистическая обработка данных проведена в программе «Statistica 6,0». Достоверность межгрупповых различий оценивали с помощью дисперсионного анализа (при наличии нормального

распределения) и непараметрического критерия Крускала – Уоллиса (при отсутствии нормально-го распределения). Различия считали достоверными при $p < 0,05$. Данные в таблицах представлены в виде $M \pm m$.

Результаты исследования и их обсуждение

В крови на 7-й день после резекции почки имело место повышение концентрации АД на 22,2 % ($p < 0,05$), НА на 21,9 % ($p > 0,05$), а ДА и «дофаминового» показателя ДА/(АД+НА) уменьшение соответственно на 32,5 % ($p < 0,05$) и 45,6 % ($p > 0,05$) по сравнению с контролем (табл. 1). После нефрэктомии также возрос уровень АД на 54,2 % и был выше на 26,1 % по отношению к группе с резекцией почки ($p < 0,05$), а содержание НА и ДА наоборот уменьшилось на 17,2 % (значимо на 47,2 % по отношению к группе с резекцией почки) и 26,3 % ($p < 0,05$) соответственно (табл. 2). При этом значительно увеличился и «адреналиновый» показатель АД/НА на 87,5 % ($p < 0,05$), а ДА/(АД+НА) практически не изменился. Таким образом, после резекции почки имело место параллельное повышение активности как медиаторного, так и гормонального звена симпатoadреналовой системы (САС), о чем свидетельствует неизменность значений «адреналинового» показателя, а после нефрэктомии повышался уровень активности гормонального звена САС в ущерб медиаторному, на что указывает значимое повышение «адреналинового» коэффициента. Снижение в крови уровня ДА как в первой, так и во второй опытных группах и значений «дофаминового» показателя говорит о превалировании в организме сосудосуживающих влияний [2].

К 16-му дню эксперимента имело место падение содержания АД на 36,1% при резекции и на 50,0 % при нефрэктомии по сравнению с интактными крысами и на 47,7 % и 67,6 % соответственно по сравнению с 7-м днем ($p < 0,05$) (табл. 1,2). Уровень НА наоборот возрос на 57,8 % ($p < 0,05$) при резекции и на 24,2 % при нефрэктомии по сравнению с контролем, а по отношению к 7-му дню на 29,5 % и 50,0 % соответственно ($p < 0,05$). Концентрация же ДА снизилась в еще большей степени: на 43,0 % после резекции почки и на 78,1 % после нефрэктомии по отношению к интактным крысам ($p < 0,05$) и на 15,6 % ($p > 0,05$) и 70,2 % ($p < 0,05$) соответственно по отношению к 7-му дню. Также имело место снижение «адреналинового» и «дофаминового» коэффициентов на 58,9 % и 52,6 % при резекции и на 58,9 % и 77,2 % при нефрэктомии соответствен-

но по отношению к интактным крысам ($p < 0,05$) и на 58,9 % ($p < 0,05$) и 12,9 % ($p > 0,05$), 78,1 % ($p < 0,05$) и 66,7 % ($p < 0,05$) соответственно по отношению к 7-му дню. Таким образом, к 16-му дню эксперимента в обеих группах животных имело место значимое падение функциональной активности мозгового слоя надпочечников на фоне повышения тонуса симпатического отдела автономной нервной системы (АНС), о чем и свидетельствует выраженное снижение «адреналинового» коэффициента. Дальнейшее падение концентрации ДА в крови (в большей степени выраженное в группе нефрэктомии) привело к дальнейшему усилению вазоконстрикторного влияния НА и АД, что неблагоприятно сказывается на кровоснабжении паренхиматозных органов [2].

К окончанию эксперимента в группе животных с резекцией почки имела место нормализация исследуемых показателей, во второй группе она коснулась только АД. Уровень НА после нефрэктомии был достоверно повышен и в отношении контроля (на 51,6 %), и в отношении первой группы (на 45,9 %); концентрация ДА и «дофаминовый» показатель были достоверно ниже также и в отношении контроля (на 51,7 % и 66,7 % соответственно), и в отношении первой группы (на 43,3 % и 55,8 % соответственно), а «адреналиновый» показатель был достоверно понижен только в отношении группы с резекцией почки на 47,1 % (табл. 1, 2).

Таким образом, операция на почках (как резекция, так и нефрэктомия) сопровождается нарушением обмена КА крови, что является отражением общих патологических процессов, происходящих в организме и в большей степени проявляющихся при нефрэктомии почки. У прооперированных крыс в ранний послеоперационный период имело место повышение активности мозгового слоя надпочечников (уровень АД) с последующим ее снижением; уровень активности симпатического отдела АНС (содержание НА) был стабильно высоким на протяжении всего эксперимента, а активность дофаминергической системы прогрессирующе снижалась.

Исследование показало, что достоверной разницы в содержании КА в правой и левой почке не обнаружено.

Частичная резекция левой почки привела к тому, что на 7-й день в ней достоверно в 2,1 раза снижался уровень АД и концентрация ДА в 3,2 раза, а содержание НА повышалось в 1,9 раза (табл. 1). Падение на фоне этого «адреналиново-

го» коэффициента в 4,2 раза свидетельствует, что здесь повышена активность медиаторной компоненты САС в ущерб ее адреналовой составляющей. В этой почке также имело место выраженное (в 5,5 раза, $p < 0,05$) падение «дофаминового» коэффициента, что свидетельствует о превалировании в органе активности констрикторных КА над вазодилиатирующим ДА. Дофамин, возбуждая постсинаптические D_1 -дофаминовые рецепторы, способствует релаксации почечных сосудов и значимому усилению здесь внутриоргано-вого кровотока. Активируя же пресинаптические D_2 -дофаминовые рецепторы, ДА препятствует выбросу НА в область α_1 -адренорецепторов сосудистой стенки [8, 10]. Снижение трофической роли АД и вазодилиатирующей функции ДА является дезадаптирующим фактором, отрицательно влияющим на послеоперационный период.

В последующий трехнедельный период идет постепенное восстановление изучаемых биохимических показателей (табл. 1). Так, на 16-й день эксперимента по отношению к 7-му дню имело место повышение уровня АД на 29,1 % и ДА – на 47,9 %; коэффициент АД/НА повысился на 25,0 %, а ДА/(АД+НА) – на 54,5 % ($p > 0,05$).

К концу эксперимента в левой почке, подвергшейся резекции, произошла нормализация только содержания АД. Уровень НА оставался достоверно повышенным по отношению к интактным крысам на 51,6 %, концентрация ДА – сниженной на 44,3 %, хотя по отношению к 7-му дню содержание НА уменьшилось на 13,8 %, а ДА повысилось на 77,8 % ($p < 0,05$). «Адреналиновый» коэффициент оставался сниженным в 1,7 раза, а «дофаминовый» – в 2,7 раза, а по отношению к 7-му дню эксперимента они повысились соответственно в 2,5 и 2,1 раза ($p < 0,05$).

Таким образом, можно констатировать, что на 30 день после операции частичной резекции левой почки полной нормализации обмена КА в исследованном органе не произошло. Это, по видимому, является свидетельством неполного клинического выздоровления.

В интактной правой почке также произошло изменение содержания всех изучаемых показателей. На 7-й день после резекции левой почки в правой имело место достоверное снижение уровня АД на 34,2 %, ДА на 26,3 %, АД/НА на 53,8 %, ДА/(АД+НА) на 50,0 % и увеличение НА на 62,2 %. После нефрэктомии эти показатели изменялись также, но в большей степени: на 79,4 %, 32,2 %, 84,6 %, 56,5 % и 90,0 % соответственно. Причем концентрация АД и НА, а также

значения показателя АД/НА достоверно отличались от таковых у первой группы животных с резекцией почки.

На 16-й день опыта уровень АД и НА в интактной почке как при резекции левой почки, так и при нефрэктомии стал постепенно восстанавливаться. По сравнению с 7-м днем эти показатели практически не отличались, кроме увеличения концентрации АД при нефрэктомии в 2,8 раза ($p < 0,05$), но по сравнению с контролем эти изменения были еще существенны. Если при резекции почки концентрация ДА в интактной почке по сравнению с 7-м днем практически не изменилась, то после нефрэктомии состояние дофаминергической системы продолжало ухудшаться: содержание ДА по сравнению с 7-м днем снизилось на 28,1 % ($p < 0,05$). Оно было ниже на 16-й день и по сравнению с уровнем ДА после резекции почки на 31,9 % ($p < 0,05$). Соответственно этому в первой группе животных по сравнению с 7-м днем «адреналиновый» и «дофаминовый» коэффициенты изменились незначительно, а во второй – «дофаминовый» показатель стал еще меньше на 39,1 % ($p < 0,05$), но в обеих группах крыс эти коэффициенты оставались еще существенно ниже контрольных значений.

К 30-му дню эксперимента после резекции левой почки в правой происходила нормализация всех изучаемых показателей, но после нефрэктомии концентрация НА была выше контрольных значений, ДА и ДА/(АД+НА) соответственно на 61,3 %, 52,8 % и 39,1 % ($p < 0,05$). Таким образом, оперативные манипуляции на одной почке изменяют обмен КА в другой, причем более выраженные изменения наблюдаются при нефрэктомии. В этом случае полной нормализации обмена КА так и не происходит.

В сердце после резекции почки изменения в обмене КА были незначительными и касались только системы ДА, уровень которого увеличивался в 1,9 раза ($p < 0,05$) на 7-й день после операции, а уже к 14-му дню содержание ДА практически не отличалось от контрольных значений (табл. 1). Соответственно этому на 7-й день возрастал и «дофаминовый» показатель в 1,8 раза ($p < 0,05$). Такие изменения в обмене ДА можно считать адаптивным моментом, так как ДА, во-первых, повышает объемный кровоток в миокарде, во-вторых, увеличивает силу сердечных сокращений, способствуя, таким образом, повышению кровоснабжения внутренних органов, в том числе и почек [2].

У нефрэктомированных же животных на 7-й день после операции произошло резкое падение по сравнению с контролем концентрации АД в миокарде в 3,1 раза (табл. 2), а НА и ДА, наоборот, увеличение соответственно в 2,0 и 3,3 раза ($p < 0,05$). Исходя из этого резко уменьшился показатель АД/НА в 6,3 раза, а ДА/(АД+НА) повысился в 2,2 раза ($p < 0,05$). К 16-му дню содержание АД стало восстанавливаться, но оставалось еще существенно ниже контроля в 2,0 раза, но выше по сравнению с 7-м днем в 1,6 раза; НА выше контроля в 1,2 раза, но ниже по сравнению с 7-м днем в 1,6 раза; ДА ниже контроля в 1,8 раза и ниже с 7-м днем в 5,9 раза ($p < 0,05$). «Адреналиновый» и «дофаминовый» коэффициенты были соответственно меньше в 2,3 и 1,8 раза ($p < 0,05$). Резкое падение показателя АД/НА в ранний послеоперационный период свидетельствует о низкой функциональной активности мозгового слоя надпочечников, а также, по видимому, о снижении способности миокарда захватывать АД из крови. Это в большей степени адаптивная реакция, чем патологическая. НА и ДА, концентрация которых в миокарде повышается, в большей степени, чем АД, регулируют систолическую функцию сердца. В то же время

снижение в миокарде содержания АД уменьшает и потребность сердца в кислороде [2].

К 30-му дню уровень АД в сердце резко возрос и стал на 66,4 % ($p < 0,05$) выше контрольных значений, осталось выше контрольных значений и содержание НА на 30,4 % ($p < 0,05$), а концентрация ДА, показатели АД/НА и ДА/(АД+НА) не отличалась от контроля (табл. 2).

При резекции почки в КБП изменения в обмене КА были минимальными: имело место повышение уровня АД на 31,5 % ($p < 0,05$) на 7-й день эксперимента с дальнейшей его нормализацией (табл. 1, 2). При нефрэктомии на 7-й и 30-й дни эксперимента наблюдалось повышение концентрации НА соответственно на 39,8 % и 31,9 % ($p < 0,05$). Содержание ДА к 7-му дню также увеличивалось на 66,7 %, но к 30-му дню наблюдалось его падение по сравнению с контролем на 44,0 % ($p < 0,05$).

Таким образом, настоящее исследование показало, что изменение катехоламинового обмена в почках приводит к системному изменению гомеостаза организма, особенно сильными они были после операции нефрэктомии, и часть изучаемых показателей за месячный срок наблюдения не пришла к таковым у здоровых животных.

Таблица 1

Содержание катехоламинов в тканях у крыс после частичной резекции левой почки

Дни после операции	АД	НА	ДА	АД/НА	ДА/(АД+НА)
Кровь					
До операции	0,072 ± 0,006	0,128 ± 0,009	0,114 ± 0,008	0,56	0,57
7 день	0,088 ± 0,005*^	0,156 ± 0,011^	0,077 ± 0,006*	0,56^	0,31
16 день	0,046 ± 0,003*	0,202 ± 0,012* ^{<}	0,065 ± 0,009* ^{<}	0,23* ^{<}	0,27*
30 день	0,094 ± 0,011	0,133 ± 0,007	0,097 ± 0,009	0,70	0,43
Левая почка (частичная резекция)					
До операции	0,392 ± 0,044	2,286 ± 0,105	1,640 ± 0,080	0,17	0,61
7 день	0,189 ± 0,010*	4,325 ± 0,101* ^{<}	0,514 ± 0,030*	0,04*	0,11*
16 день	0,244 ± 0,042*	4,349 ± 0,095* ^{<}	0,760 ± 0,055*	0,05*	0,17*
30 день	0,370 ± 0,038	3,728 ± 0,110*	0,914 ± 0,058*	0,10	0,23*
Правая почка					
До операции	0,486 ± 0,031	3,092 ± 0,105	1,652 ± 0,121	0,13	0,46
7 день	0,320 ± 0,030*	5,015 ± 0,175*	1,217 ± 0,062*	0,06*	0,23*
16 день	0,360 ± 0,028*	4,653 ± 0,232*	1,183 ± 0,031*	0,08	0,24*
30 день	0,401 ± 0,038	3,406 ± 0,195	1,392 ± 0,230	0,12	0,37
Сердце					
До операции	0,565 ± 0,045	1,282 ± 0,055	0,328 ± 0,031	0,44	0,18
7 день	0,571 ± 0,040	1,255 ± 0,087	0,627 ± 0,070*	0,45	0,34*
16 день	0,701 ± 0,059 ^{<}	1,520 ± 0,142	0,493 ± 0,071	0,46	0,22
30 день	0,445 ± 0,045	1,354 ± 0,110	0,483 ± 0,073	0,33	0,27
Кора больших полушарий					
До операции	0,381 ± 0,035	0,382 ± 0,035	0,327 ± 0,051	1,00	0,43
7 день	0,501 ± 0,030* ^{<}	0,414 ± 0,057	0,255 ± 0,030	1,21	0,28
16 день	0,386 ± 0,065	0,544 ± 0,102	0,275 ± 0,041	0,73	0,29
30 день	0,394 ± 0,025	0,400 ± 0,028	0,245 ± 0,053	0,99	0,31

Примечание: * - $p < 0,05$ – по сравнению с дооперационным периодом, ^ - $p < 0,05$ – 16-й день после операции по сравнению с 7-м днем, [<] - $p < 0,05$ – 30-й день после операции по сравнению с 7-м и 16-м днями

Таблица 2

Содержание катехоламинов в тканях у крыс после нефрэктомии

Дни после операции	АД	НА	ДА	АД/НА	ДА/(АД+НА)
Кровь					
До операции	0,072 ± 0,006	0,128 ± 0,009	0,114 ± 0,008	0,56	0,57
7 день	0,111 ± 0,009*^<	0,106 ± 0,014<	0,084 ± 0,009*^	1,05*^<	0,39
16 день	0,036 ± 0,003*^<	0,159 ± 0,015	0,025 ± 0,005*^<	0,23*	0,13*
30 день	0,072 ± 0,007	0,194 ± 0,016*	0,055 ± 0,004*	0,37	0,19*
Правая почка					
До операции	0,486 ± 0,031	3,092 ± 0,105	1,652 ± 0,121	0,13	0,46
7 день	0,100 ± 0,012*^<	5,874 ± 0,181*	1,120 ± 0,080*^<	0,02*^<	0,20*
16 день	0,280 ± 0,031*^<	5,593 ± 0,100*	0,806 ± 0,051*	0,05*	0,14*
30 день	0,460 ± 0,015	4,988 ± 0,240*	0,78 ± 0,065*	0,09	0,14*
Сердце					
До операции	0,565 ± 0,045	1,282 ± 0,055	0,328 ± 0,031	0,44	0,18
7 день	0,180 ± 0,034*^<	2,510 ± 0,175*^<	1,090 ± 0,072*^<	0,07*^<	0,40*^<
16 день	0,289 ± 0,030*^<	1,569 ± 0,100*	0,186 ± 0,051*	0,19*^<	0,10*
30 день	0,940 ± 0,055	1,672 ± 0,108*	0,355 ± 0,073	0,56	0,14
Кора больших полушарий					
До операции	0,381 ± 0,035	0,382 ± 0,035	0,327 ± 0,051	1,00	0,43
7 день	0,376 ± 0,024	0,534 ± 0,035*	0,545 ± 0,022*^<	0,70	0,60
16 день	0,377 ± 0,022	0,535 ± 0,100	0,292 ± 0,050	0,70	0,31
30 день	0,356 ± 0,023	0,504 ± 0,040*	0,183 ± 0,039*	0,70	0,21

Примечание: * - $p < 0,05$ – по сравнению с дооперационным периодом, ^ - $p < 0,05$ – 16-й день после операции по сравнению с 7-м днем, < - $p < 0,05$ – 30-й день после операции по сравнению с 7-м и 16-м днями

Библиографический список

1. Аляев, Ю.Г. Выбор диагностической и лечебной тактики при опухоли почки [Текст] / Ю.Г. Аляев, А.А. Крапивин. – М. : Триада, 2005. – 221 с.
2. Беленков, Ю.Н. Принципы рационального лечения сердечной недостаточности [Текст] / Ю.Н. Беленков, В.Ю. Мареев. – М. : Media Medica, 2000. – 266 с.
3. Вандер, А. Физиология почек [Текст] / А. Вандер. – СПб. : Питер, 2000. – 256 с.
4. Иванов, А.П. Влияние нефрэктомии на показатели вариабельности сердечного ритма у крыс [Текст] / А.П. Иванов, Д.М. Фатеев // Военно-медицинский журнал. – 2009. – Т. 330, № 10. – С. 64–66.
5. Камышников, В.С. Клинико-биохимическая лабораторная диагностика [Текст] : справочник / В.С. Камышников. – Минск : Интерпресссервис, 2003. – Т. 2. – 463 с.
6. Лопаткин, Н.А. Рак почки: нефрэктомия или резекция? [Текст] / Н.А. Лопаткин, В.П. Козлов, М.А. Гришин // Урология и нефрология. – 1992. – № 4–6. – С. 3–6.
7. Осинская, В.О. Исследования обмена адреналина и норадреналина в тканях животного организма [Текст] / В. О. Осинская // Биохимия. – 1977. – № 3. – С. 537–539.
8. Сергеев, П.В. Рецепторы [Текст] / П.В. Сергеев, Н.Л. Шимановский, В.И. Петров. – М. – Волгоград: Семь ветров, 1999. – 637 с.
9. Voero R. Sympathetic nervous system and chronic renal failure / R. Voero, A. Pignataro, M. Ferro, F. Quarello // Clinical and experimental hypertension. – 2001. – Vol. 23, No 1–2. – P. 69–75.
10. Fisher M.L. Beneficial effects of metoprolol in heart failure associated with coronary artery disease: a randomised trial / M.L. Fisher, S.S. Gottlieb // JAAC. – 1994. – Vol. 23. – P. 943–950.
11. Ryuzaki M. Role of vasopressin in salt-induced hypertension in baroreceptor-denervated uninephrectomized rabbits / M. Ryuzaki, H. Suzuki, K. Kumagai et al. // Hypertension. – 1991. – Vol. 17, No 6. – Part 2. – P. 1085–1091.