

УДК 616.61-008.64:615.25:612.08

А.Ж. КАРАБАЕВА

Научно-исследовательский институт кардиологии и внутренних болезней МЗ РК, г. Алматы

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКАЯ БЛОКАДА РЕЦЕПТОРОВ АЛЬДОСТЕРОНА НА ПРИМЕРЕ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЙ ПОЧЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ



В статье представлен обзор литературных данных по проблеме кардиоваскулярных осложнений при хронической болезни почек (ХБП). Кроме специфических уремических факторов (гипергидратация, электролитный дисбаланс, паратгормон, уремические токсины, средние молекулы и др.), немаловажное значение в патогенезе указанных осложнений играет активация минералкортикоидных рецепторов. На собственных экспериментальных данных показано, что блокада альдостероновых рецепторов спиронолактоном оказывает кардио- и нефропротективные эффекты.

Ключевые слова: альдостерон, спиронолактон, гипертрофия левого желудочка, экспериментальная почечная недостаточность.

Кардиоваскулярная патология в настоящее время занимает лидирующее место среди причин летальности при почечной дисфункции разной степени выраженности [1]. При хронической болезни почек (ХБП) нарушение структуры миокарда обусловлено воздействием альдостерона и факторов, специфичных для уремии (гипергидратация, электролитный дисбаланс, паратгормон, уремические токсины, средние молекулы и др.). При всем многообразии причин, обуславливающих изменение геометрии ЛЖ, в настоящее время ведущим фактором признано влияние альдостерона, оказывающего действие через связывание неэпителиальных минералкортикоидных рецепторов миокарда [2]. В связи с этим целью нашего исследования – изучение влияния блокатора рецепторов альдостерона спиронолактона на течение уремии и состояние сердечно-сосудистой системы у крыс с экспериментальной почечной недостаточностью.

Материал и методы

Исследование выполнено на 47 самцах крыс Wistar. С целью создания ХПН животных подвергли резекции ^{5/6} почечной ткани по методике Harris C. [3]. Далее крысы были разделены на экспериментальные группы. Животные первой группы (n=15) с питьевой водой получали блокатор альдостероновых рецепторов спиронолактон в дозе 0,2 мг/сут. С целью предупреждения гиперкалиемии крысам давали фуросемид в дозе 0,25 мг/сут. Вторую группу (n=15) составили животные с ХПН, не получавшие спиронолактон. Контролем являлись ложнооперированные крысы (третья группа, n=17). Наблюдение за животными проводили 10 недель после второго этапа нефрэктомии. У крыс измеряли среднее системное артериальное давление (АД), подсчитывали частоту сердечных сокращений (ЧСС),

определяли концентрацию альдостерона плазмы (КАП), мочевины, креатинина, калия, натрия, общего белка. Гипертрофию миокарда оценивали по индексу гипертрофии, определяемому как отношение массы левого желудочка к массе тела животного [4]. Для гистологического исследования использовали препараты миокарда крыс, с которых изготавливали срезы толщиной ≈5 μm. Статистическую обработку выполняли с использованием пакета программ Statistica 6.0, «VideoTest 5.2». Различия признавали достоверными при p<0,05.

Результаты

Данные биохимических показателей у экспериментальных животных представлены в таблице 1.

Таблица 1 – КАП и биохимические показатели плазмы крови крыс, M±m

Показатель	1 группа (спиронолактон)	2 группа (ХПН)	3 группа (контроль)
КАП, пг/мл	281,67±39,02*	207,55±32,86	145,42±17,41
Калий, ммоль/л	7,92±0,26**	7,74±0,24**	4,34±0,1
Натрий, ммоль/л	149,53±1,49	152,32±1,47	149,01±1,61
Мочевина, ммоль/л	18,6±0,47**	18,7±0,91**	6,08±0,19
Креатинин, ммоль/л	0,07±0,001**	0,07±0,002**	0,04±0,002
Общий белок, г/л	62,92±1,22	62,82±1,79	63,62±1,86

Примечание: * - p<0,01, ** - p<0,001 относительно группы контроля

Таблица 2 – Величины суточной экскреции у крыс экспериментальных групп, M±m

Показатель	1 группа	2 группа	3 группа
Калий, ммоль/24 ч	2,02±0,15***	2,01±0,21***	0,92±0,08
Натрий, ммоль/24 ч	0,18±0,03	0,24±0,07	0,26±0,07
Мочевина, ммоль/24 ч	5,66±0,9	5,54±0,45	4,41±0,63
Креатинин, ммоль/24 ч	0,08±0,01	0,08±0,01	0,08±0,01
Протеинурия, ммоль/24 ч	0,04±0,01***	0,07±0,02*	0,01±0,001
Суточный диурез, мл	13,56±1,78***	12,16±1,26***	3,79±0,36

Примечание: * - p<0,05, ** - p<0,01, *** - p<0,001 относительно группы контроля

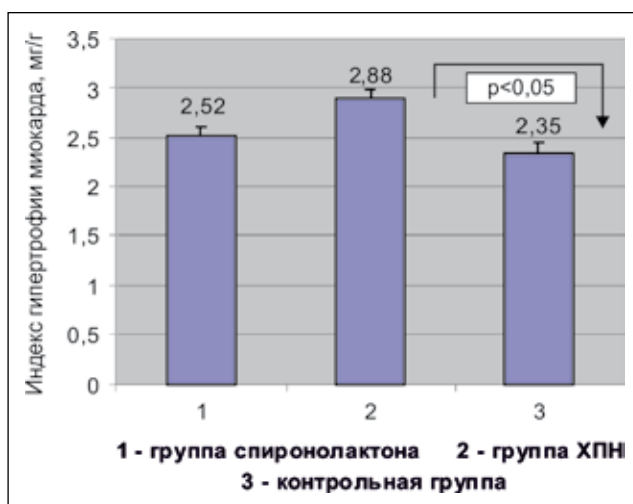


Рисунок 1 – Индекс гипертрофии миокарда крыс

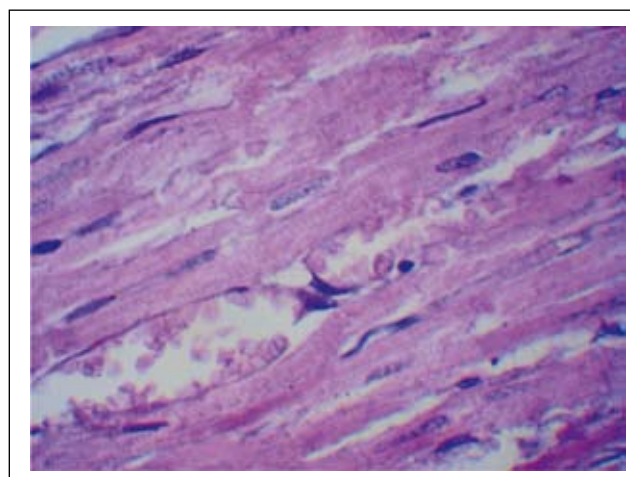


Фото 2 – Морфология кардиомиоцитов в группе 1 (5/6 нефрэктомия)

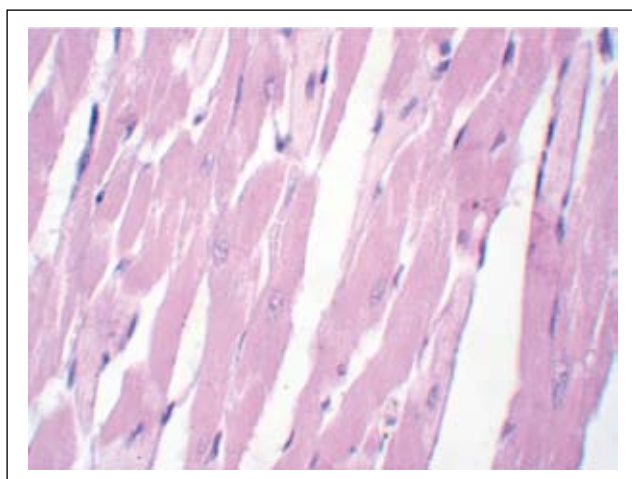


Фото 1 – Морфология кардиомиоцитов в группе контроля (ложнооперированные)

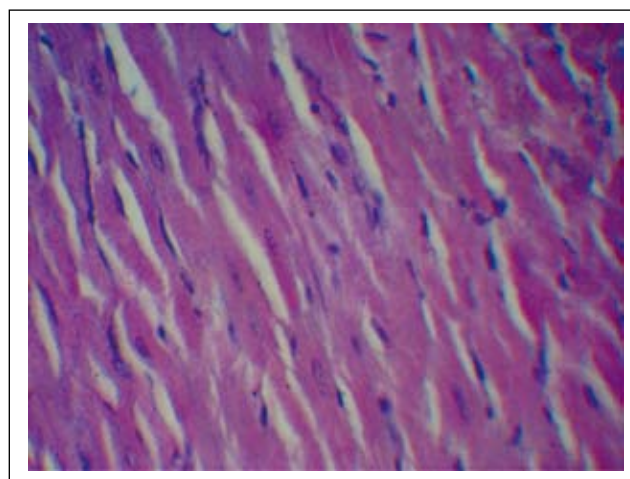


Фото 3 – Морфология кардиомиоцитов в группе 2 (5/6 нефрэктомия + спиронолактон)

В ходе эксперимента у животных также была измерена суточная экскреция электролитов, азотистых метаболитов и белка. Данные приведены в таблице 2.

У животных обеих опытных групп развилась гипертрофия миокарда. Однако в 1 группе животных индекс гипертрофии оказался сопоставим с таковым у животных контрольной группы, что позволяет говорить о кардиопротективных свойствах спиронолактона (рис. 1).

При гистологическом исследовании установлено, что в группе контроля кардиомиоциты имеют прямоугольную форму, расположены параллельно друг другу. Толщина их в среднем 13,6 мкм, поперечная исчерченность сохранена. Цитоплазма без помутнений и признаков гомогенизации. Кардиомиоциты имеют 1-2 ядра, овальной формы, средний размер длины ядра 10,04 мкм, толщина – 2,09 мкм. Стенки артериол не утолщены, нарастания соединительнотканного компонента не определяется (фото 1).

В группе 5/6 нефрэктомии в составе мышечных волокон появляются миоциты с контрактурно-литическими изменениями; вставочные диски расширены, разрыхлены. Изменения носят очаговый характер. Стенки артериол утолщены,

но просвет сосудов не сужен. Нарастание соединительнотканного компонента не определяется (фото 2).

В группе 5/6 нефрэктомии + спиронолактон кардиомиоциты вытянуты, поперечная исчерченность сохранена, имеют 1-2 ядра, преимущественно овальной формы. Толщина их в среднем 15,22 мкм. Средняя длина ядра 10,08 мкм, толщина – 2,75 мкм. Стенки артериол не утолщены. Нарастание соединительнотканного компонента не определяется (фото 3).

Также нами оценивалось влияние спиронолактона на величину АД ср. и ЧСС. Данные приведены в таблице 3.

Согласно данным таблицы 3, ЧСС находится в пределах допустимых значений и сопоставима во всех группах. Иная картина наблюдается в отношении АД ср. К концу срока наблюдения у крыс, подвергнутых 5/6 нефрэктомии, происходит достоверный рост уровня АД ср. относительно контрольной группы. Значимых различий по этому показателю между 1 и 2 группами животных не отмечалось. Сопоставление величин индекса гипертрофии миокарда с показателями гемодинамики в опытных группах показало меньшую величину массы миокарда у животных, прини-

Таблица 3 – Показатели АД и ЧСС у экспериментальных животных, М±m

Группа крыс	АД ср, мм рт. ст.	ЧСС/мин
1 группа (спиронолактон)	151,3±2,7*	393,8±17,6
2 группа (без спиронолактона)	151,4±2,3*	369±14,1
3 группа (контроль)	121,15±1,8	347,8±10,3

Примечание: * – p<0,001 относительно группы контроля

мавших спиронолактон, при сопоставимых значениях АД ср. и ЧСС во всех группах.

Обсуждение

У экспериментальных животных отмечается повышение уровней мочевины и креатинина в сыворотке крови, суточной экскреции калия и белка с мочой, АД, что обусловлено снижением массы действующих нефронов и развитием почечной недостаточности на фоне нефрэктомии. Кроме того, у животных 2 группы отмечена достоверно большая КАП, объясняемая приемом спиронолактона. В нашем исследовании у всех животных с экспериментальной ХПН развивалась гипертрофия миокарда. Однако, в группе животных, получавших спиронолактон, индекс гипертрофии миокарда достоверно не отличался от индекса гипертрофии миокарда животных контрольной группы, что соотносится с данными других авторов и подтверждает, что блокада минералкортикоидных рецепторов способствует регрессу ГЛЖ и, соответственно, снижает риск развития сердечно-сосудистых осложнений. Гистологическое исследование показало, что в группе животных, принимавших спиронолактон, не отмечается утолщения стенок артериол, в отличие от животных, не принимавших спиронолактон. При этом кардиопротективный эффект спиронолактона проявляется вне зависимости от влияния на системное АД, что подтверждает прямое влияние спиронолактона через блокаду МР рецепторов, а не через гемодинамический механизм.

Вывод

Таким образом, анализ полученных нами результатов позволяет заключить, что альдостерон является важным фактором развития и прогрессирования ремоделирования миокарда и сосудов при ХПН, а блокада рецепторов альдостерона спиронолактоном у крыс линии Wistar с 5/6 нефрэктомией обеспечивает кардио- и нефропротективный эффект вне зависимости от уровня АД.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Смирнов А.В., Добронравов В.А., Каюков И.Г. Кардиоренальный континуум: патологические основы превентивной нефрологии // Нефрология. – 2005. – Т.9, №3. – С. 7-153
2. Norris K, Vaughn C. The role of renin-angiotensin-aldosterone system in chronic kidney disease // Expert Rev Cardiovasc Ther. – 2003. – V. 1(1). – P. 51-63
3. Harris C, Meyer T, Brenner BM. Nephron ablation to renal injury. The Kidney. Eds. Brenner BM, Rector FC. Philadelphia, London, Tokyo 1986; 1555-1565
4. Sevilla M, Voces F. et al. Amlodipine decreases fibrosis

and cardiac hypertrophy in spontaneously hypertensive rats: persistent effects after with drawl // Life Sci. – 2004. – V.75(2). – P. 881-891

5. Rocha R, Stier CTJ, Kifor I et al. Aldosterone: a mediator of myocardial necrosis and renal arteriopathy // Endocrinology. – 2000. – V. 141. – P. 3871-3878

Т Ы Ж Ы Р Ы М

А.Ж. КАРАБАЕВА

ҚР ДСМ Кардиология және ішкі аурулар ғылыми-зерттеу институты, Алматы қ.

ЭКСПЕРИМЕНТТІК БҮЙРЕК КЕМІСТІГІ ҮЛГІСІНДЕ АЛЬДОСТЕРОН РЕЦЕПТОРЛАРЫНЫҢ ФАРМАКОЛОГИЯЛЫҚ БЛОКАДАСЫ

Мақсаты: альдостерон спиронолактон рецепторларының эксперименттік бүйрек кемістігі бар егеуқұйрықтардағы жүрек-қан тамыр жағдайындағы әсерін зерттеу.

Материалдар мен әдістер: 5/6 нефрэктомиясы бар Wistar егеуқұйрықтары. Бірінші тобы спиронолактон алды, ал екінші тобы алмады. Үшінші тобы – бақылау (жалған ота жасалғандар). АҚ, ЖЖЖ, плазманың альдостероны, несепнәрі, креатинин, калий, натрий, жалпы нәруызы, гипертрофия индексі және миокард гистологиясы зерттелді.

Нәтижелері. Несепнәрі және плазма креатининінің, АҚ, калий экскрециясының және зәрмен бірге нәруыздың, СЖГ жоғарылағаны, артериолдың қалыңдағандығы байқалады.

Талдау. Спиронолактон қабылдаған жануарларда СЖК индексі бақылау тобындағы жануарлардың СЖК индексінен айырмашылығы болмады және артериол қабырғаларында қалыңдық болмады, бұл минералкортикоидты рецепторлар блокадасы СЖК кері қойылуына әсер ететіндігін дәлелдейді.

Қорытынды. Альдостерон СБК жағдайында миокард пен тамырлардың қайта үлгілеуінің маңызды факторы болып табылады, ал альдостерон рецепторларының блокадасы кардио- және нефропротективті әсерді қамтамасыз етеді.

Негізгі сөздер: альдостерон, спиронолактон, сол жақ қарынша гипертрофия, эксперименттік бүйрек қызметінің кемістігі.

S U M M A R Y

A.Zh. KARABAYEVA

Scientific research institute of cardiology and internal diseases M3 PK, Almaty c.

PHARMACOLOGICAL BLOCKADE OF RECEPTORS OF ALDOSTERONE ON THE EXAMPLE EXPERIMENTAL RENAL INSUFFICIENCY

The purpose: influence studying blocator of the aldosterone receptors spironolactone on a condition of cardiovascular system at rats with experimental kidney failure.

A material and methods: rats Wistar with 5/6 nephrectomized. The first group received spironolactone, the second did not receive. The third group – the control (sham operated). Studied arterial blood pressure and pulse, aldosterone plasmas, urea, creatinine, potassium, sodium, the general fiber, an index of a hypertrophy and myocardium histology.

Results. Increase of urea and creatinine plasmas, the arterial blood pressure, potassium and the proteine with urine, LVH, a thickening arteriols is marked. Discussion. At the animals receiving spironolactone, index LVH did not differ from index LVH of animals of control group and there is no thickening of walls arteriols, it confirms, that blockade of the mineralcorticoids receptors promotes recourse LVH.

Conclusions. Aldosterone is the important factor remodelling a myocardium and vessels at kidney failure, and blockade of receptors aldosterone provides cardio – and nephroprotective effect.

Key words: aldosterone, spironolactone, left ventricular hypertrophy, experimental kidney failure.