

УДК 616.61-002-06:616.91/.93

ПАТОГЕНЕЗ НАРУШЕНИЙ ФУНКЦИОНАЛЬНО-БИОХИМИЧЕСКОГО СОСТОЯНИЯ ПОЧЕК ПРИ РАЗВИТИИ АСЕПТИЧЕСКОЙ ЛИХОРАДКИ

Роговый Ю.Е., Копчук Т.Г., Филипова Л.О., Дикал М.В.

Буковинский государственный медицинский университет, г. Черновцы, Украина (58002, г. Черновцы, Театральна пл., 2), e-mail: pathophysiology@bsmu.edu.ua

В опытах на 120 белых нелинейных крысах-самцах массой 0,16–0,20 кг при гипонатриевом режиме питания в условиях моделирования асептической лихорадки с позиций доказательной медицины приведено теоретическое обобщение и новое решение научной задачи относительно патогенеза функционально-биохимического состояния почек в динамике развития лихорадки на фоне введения пирогенала в дозе 25 мкг/кг. Показано увеличение концентраций эндогенных пирогенов: интерлейкина-1 β , фактора некроза опухолей- α , интерлейкина-6 в плазме крови в первую (повышения температуры) и вторую (стояния температуры на высоком уровне) стадиях лихорадки. Выявленные снижения клубочковой фильтрации, проксимальной реабсорбции ионов натрия, активности сукцинатдегидрогеназы в корковом веществе почек, возрастание экскреции белка в первую стадию лихорадки отражают напряжение компенсационных реакций организма, направленных на обеспечение подъема температуры в первую стадию лихорадки за счет увеличения процессов теплопродукции и ограничения теплоотдачи. Показаны более существенные защитные влияния мексидола в сравнении с тиотриазолином в первую стадию лихорадки на функциональное состояние почек.

Ключевые слова: асептическая лихорадка, функция почек, цитокины, мексидол, тиотриазолин.

PATHOGENESIS OF THE DISTURBANCES OF FUNCTIONAL-BIOCHEMICAL STATE OF KIDNEYS DURING THE DEVELOPMENT OF ASEPTIC FEVER

Rohovyy Y.Y., Kopchuk T.G., Filipova L.O., Dikal M.V.

Bucovinian State Medical University, Chernivtsy, Ukraine (58002, Chernovtsy, Teatral'naia sq.,2), e-mail: pathophysiology@bsmu.edu.ua

In the experiments on 120 white non-linear male rats in weight 0.16-0.20 kg, maintained on the hyposodium diet under the conditions of simulated aseptic fever, the theoretical generalization and new solution of the scientific problem concerning the pathogenesis of the functional-biochemical state of kidneys in the dynamics of fever development (caused by pyrogenal injection in dose 25 μ g/kg) is adduced from the positions of evidence-based medicine. The increase of the concentrations of endogenous pyrogens: interleukin-1 β , tumor necrosis factor- α , interleukin-6 in the blood plasma during the first (rise of the temperature) and second (state of a temperature at a high level) stages is observed. The decrease of glomerular filtration rate, proximal sodium reabsorption, succinate dehydrogenase activity in the cortical substance of kidneys and increase of protein excretion during the first stage reflect the exertion of the compensatory reactions directed on the supply of rising of the temperature at the cost of increase of heat production and decrease of heat emission. The more significant protective effect on the functional state of kidneys during the first stage of fever is revealed for mexidol comparing to thiotriazolin.

Key words: aseptic fever, kidney function, cytokines, mexidol, thiotriazolin.

Введение. Известно, что введение пирогенала вызывает развитие асептической лихорадки [5], которая характеризуется смещением установочной точки терморегуляции на более высокий уровень регуляции температуры тела и включает в себя три стадии: подъема температуры (st. incrementi), стояния температуры на высоком уровне (st. fastigii) и снижения температуры (st. decrementi), что может привести к расстройству функционально-биохимического состояния почек, особенно в стадию подъема температуры, с нарушением главного энергозависимого процесса – реабсорбции ионов натрия, белка в проксимальном отделе нефрона [8, 13, 14]. В развитии данных нарушений почек могут играть цитокины,

изменение активности сукцинатдегидрогеназы. В качестве средств патогенетической коррекции этих нарушений целесообразно использовать препараты тиотриазолин и мексидол.

Цель исследования. Выяснить функционально-биохимическое состояние почек, роль цитокинов в патогенезе развития лихорадки в половозрелых крысах с патогенетическим обоснованием новых путей терапии уменьшения степени повреждения почек в первую стадию лихорадки с использованием мексидола и тиотриазолина

Материал и методы исследования

В экспериментах на 120 самцах белых нелинейных крыс массой 0,16-0,20 кг исследовали асептическую лихорадку [2, 4], которую моделировали путем однократного подкожного введения пирогенала в дозе 25 мкг/кг. В течение развития лихорадки измеряли температуру в прямой кишке каждые 30 мин. (рис. 1).

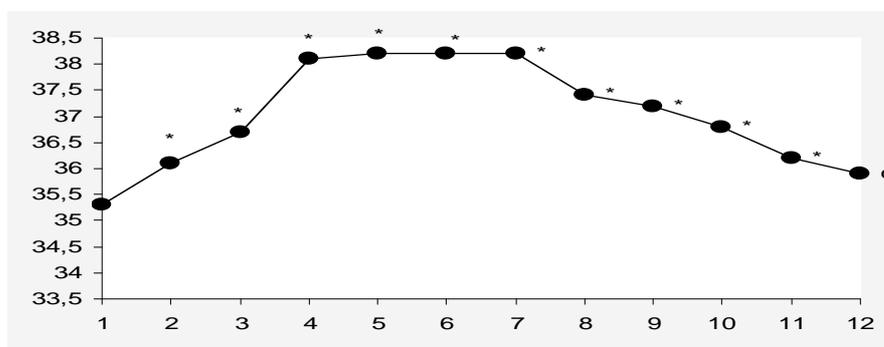


Рис. 1. Динамика развития лихорадки у крыс при введении пирогенала в дозе 25 мкг/кг. Ось абсцисс – временные интервалы (одно деление – 30 мин). Ось ординат – ректальная температура (°C). Достоверность отличий в сравнении к начальной ректальной температуре отмечено: * – $p < 0,001$; o – $p < 0,01$.

Функциональное состояние почек исследовали в условиях водной нагрузки, для чего крысам внутривенно, при помощи металлического зонда, вводили водопроводную воду, подогретую до температуры тела в количестве 5 % от массы тела. После водной нагрузки с целью получения плазмы проводили эвтаназию животных путем декапитации под легким эфирным наркозом, кровь собирали в пробирки с гепарином. Скорость клубочковой фильтрации (C_{cr}) оценивали по клиренсу эндогенного креатинина, которую рассчитывали по формуле:

$$C_{cr} = U_{cr} \cdot V / P_{cr}$$

где U_{cr} и P_{cr} – концентрация креатинина в моче и плазме крови соответственно, V – диурез. Концентрации ионов натрия в моче (UNa^+) и плазме крови (PNa^+) оценивали методом пламенной фотометрии, концентрацию белка мочи (U_{pr}) определяли сульфосалициловым методом. Исследовали проксимальную и дистальную реабсорбции ионов натрия (T^pNa^+ , T^dNa^+), экскрецию белка. Расчеты проводили по формулам:

$$T^pNa^+ = (C_{cr} - V) \cdot PNa^+; T^dNa^+ = (PNa^+ - UNa^+) \cdot V; E_{pr} = U_{pr} \cdot V [1, 9].$$

В корковом веществе почек определяли активность сукцинатдегидрогеназы [КФ. 1.3.99.1] с использованием сукцината натрия и трифенилтетразолия хлорида [7].

Цитокины крови определяли иммуноферментным методом [1, 11, 12].

Тиотриазолин производства АО «Галичфарм» (Украина) вводили в дозе 100 мг/кг в объеме 5 мл/кг массы тела внутривентриально однократно [6]. Мексидол вводили в дозе 100 мг/кг внутривентриально однократно [3].

Статистическую обработку полученных данных проводили на компьютере с помощью программ “Statgrafics” и “Excell 7.0”. Все исследования выполнены на основании Конвенции Совета Европы по охране позвоночных животных, которых используют в экспериментах и других научных целях (от 18.03.1986 г.), Директивы ЕЭС № 609 (от 24.11.1986 г.), приказов МЗ Украины № 960 от 23.09.2009 г и № 944 от 14.12.2009 г.

Результаты исследования и их обсуждение. Результаты исследований показали возрастание концентраций фактора некроза опухолей- α , интерлейкина-1 β , интерлейкина-6 в плазме крови (рис. 2) в первую и вторую стадии лихорадки в условиях гипонатриевого рациона питания. Активность сукцинатдегидрогеназы снижалась в корковом веществе почек в первую стадию лихорадки с дальнейшим увеличением во вторую и третью стадии.

Наиболее существенные отклонения от нормы также выявлены в первую стадию лихорадки, на что указывало возрастание экскреции белка, снижение скорости клубочковой фильтрации, проксимальной и дистальной реабсорбции ионов натрия.

Применение мексидола и тиотриазолина приводило к улучшению функционально-биохимического состояния почек в первую стадию лихорадки, на что указывало уменьшение степени протеинурии, возрастание скорости клубочковой фильтрации, проксимальной и дистальной реабсорбции ионов натрия (табл. 1), повышение активности сукцинатдегидрогеназы в корковом веществе почек (рис. 3). Данные эффекты были более существенными в мексидоле по сравнению с тиотриазолином.

Пирогенал – экзогенный высокопирогенный липополисахарид воздействует путем активации продукции в макрофагах и полиморфноядерных лейкоцитах эндогенных пирогенов, таких как фактор некроза опухолей- α , интерлейкин-1 β , интерлейкин-6, которые вызывают смещение установочной точки терморегуляции на более высокий уровень регулирования температуры тела. В первую стадию лихорадки температура тела остается еще на предыдущем уровне, установочная точка смещается на новый уровень регуляции вверх. При этой стадии лихорадки теплопродукция преобладает над теплоотдачей, а по патогенезу первая стадия лихорадки представляет собой фактически влияние низкой температуры и сопровождается соответственно активацией симпатической и ренин-ангиотензиновой систем.

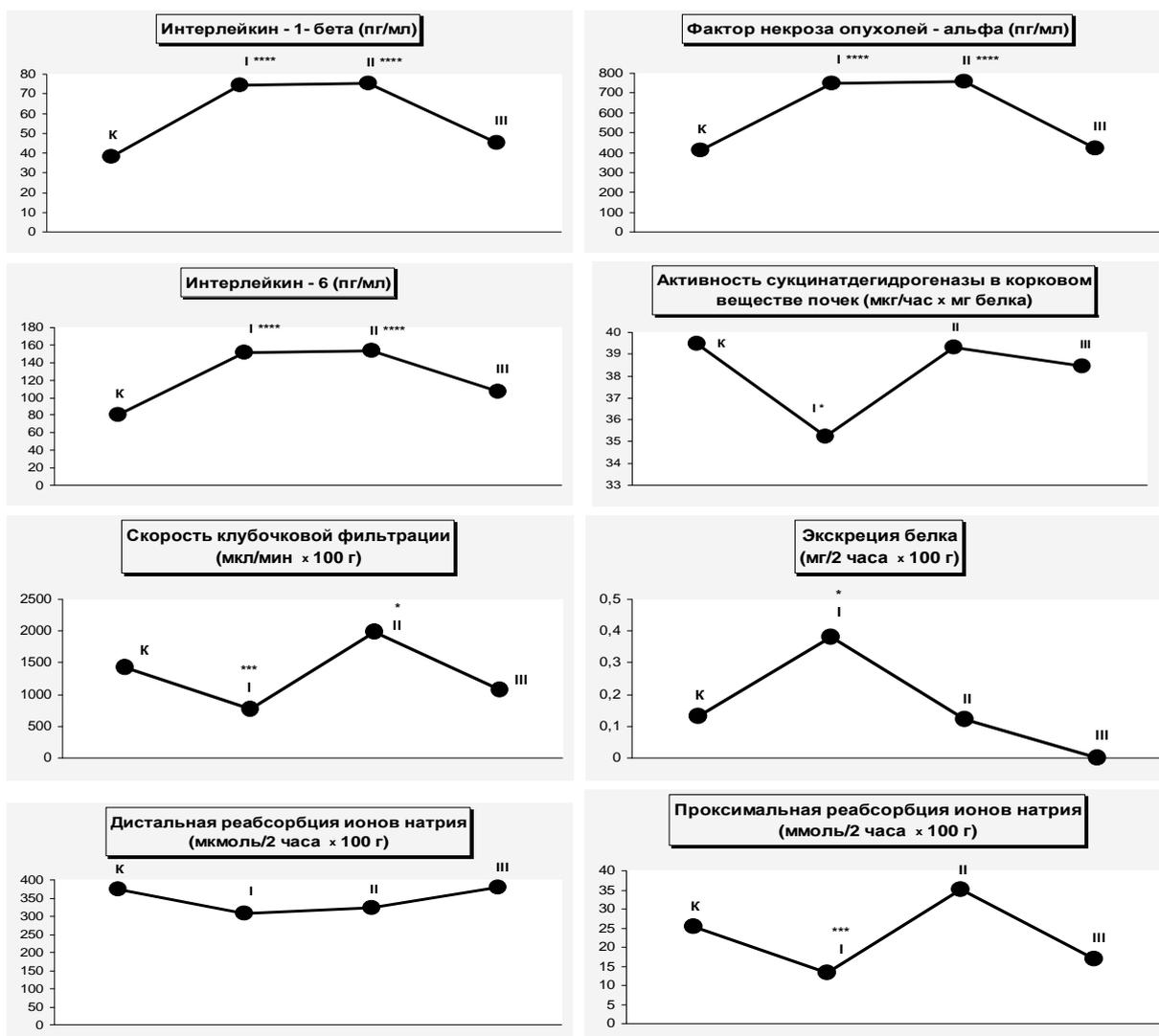


Рис. 2. Концентрация цитокинов в плазме крови, активность сукцинатдегидрогеназы в корковом веществе почек и показатели функции почек при развитии асептической лихорадки после введения пирогенала в дозе 25 мкг/кг в условиях гипонатриевого рациона питания при водном индуцированном диурезе в объеме 5 % от массы тела.

К – контроль, I, II, III – первая (подъёма температуры), вторая (стояния температуры на высоком уровне), третья (снижения температуры) стадии асептической лихорадки соответственно, р – достоверность отличий в сравнении с контролем отмечено:
 * - $p < 0,05$; *** - $p < 0,01$; **** - $p < 0,001$.

Таблица 1

Показатели функции почек через 2 часа после введения тиотриазолина и мексидола в первую стадию асептической лихорадки (подъема температуры) в условиях гипонатриевого рациона питания при водном индуцированном диурезе в объеме 5 % от массы тела ($\bar{x} \pm Sx$)

Показатели	Первая стадия лихорадки (подъема температуры) (n=11)	Первая стадия лихорадки (подъема температуры) + тиотриазолин	Первая стадия лихорадки (подъема температуры) +

		(n=7)	мексидол (n=7)
Клубочковая фильтрация, мкл/мин · 100 г	775,0±108,87	969,4±73,84	1170,2±79,81 p < 0,02
Экскреция белка, мг/2 часа · 100 г	0,382±0,0950	0,093±0,0173 p < 0,05	0,063±0,0121 p < 0,02
Дистальная реабсорбция ионов натрия, мкмоль/2 часа · 100 г	307,08±36,597	701,18±51,697 p < 0,001	539,95±65,418 p < 0,01
Проксимальная реабсорбция ионов натрия, ммоль/2 часа · 100 г	13,27±1,970	17,06±1,707	20,52±1,113 p < 0,02

p – достоверность отличий в сравнении с контролем; n – число наблюдений.

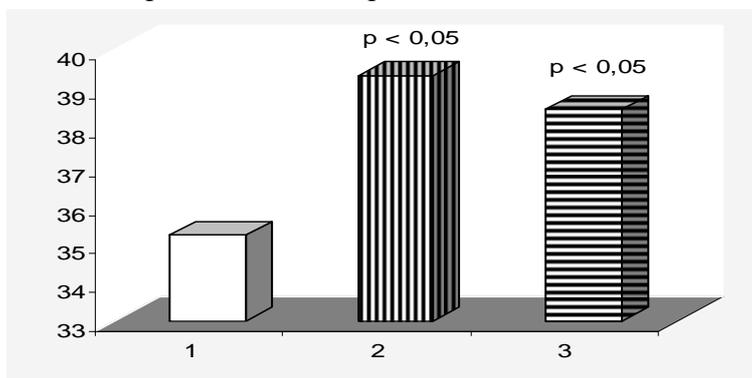


Рис. 3. Активность сукцинатдегидрогеназы в корковом веществе почек (мкг/час x мг белка) после введения тиотриазолина и мексидола в первую стадию асептической лихорадки (подъема температуры) в условиях гипонатриевого рациона питания при водном индуцированном диурезе в объеме 5 % от массы тела. 1 – первая стадия асептической лихорадки, 2 – первая стадия асептической лихорадки на фоне введения тиотриазолина, 3 – первая стадия асептической лихорадки на фоне введения мексидола, p – достоверность отличий в сравнении с первой стадией асептической лихорадки

Этим объясняется снижение клубочковой фильтрации, проксимальной и дистальной реабсорбции ионов натрия, возрастание экскреции белка, снижение активности сукцинатдегидрогеназы в корковом веществе почек. Мексидол и тиотриазолин за счет антиоксидантных, мембранопротекторных, нефропротекторных свойств оказывали защитное влияние на функционально-биохимическое состояние почек в первую стадию лихорадки, не влияя при этом на температуру тела. Более существенные защитные влияния мексидола в сравнении с тиотриазолином обусловлены наличием в нем антигипоксантных свойств (рис. 4).



Рис. 4. Схема патогенеза нарушений функции и биохимического состояния почек при развитии асептической лихорадки в условиях введения пирогенала с указанием места защитного влияния мексидола и тиотриазолина. I, II, III – первая (подъема температуры), вторая (стояния температуры на высоком уровне), третья (снижения температуры) стадии асептической лихорадки соответственно. ПК – проксимальный каналец, КФ – скорость клубочковой фильтрации, T^pNa^+ – проксимальная реабсорбция ионов натрия, T^dNa^+ – дистальная реабсорбция ионов натрия, Epr – экскреция белка, СДГк – активность сукцинатдегидрогеназы в корковом веществе почек, ФНП- α – фактор некроза опухолей альфа, IL-1 β – интерлейкин -1 бета, IL - 6 – интерлейкин-6, \uparrow – количественное увеличение исследуемого параметра, \downarrow – количественное снижение исследуемого параметра

Выводы

1. В опытах на белых нелинейных крысах-самцах при гипонатриевом режиме питания в условиях моделирования асептической лихорадки с позиций доказательной медицины приведено теоретическое обобщение и новое решение научной задачи относительно патогенеза функционально-биохимического состояния почек в динамике развития асептической лихорадки.

2. Показано увеличение концентраций эндогенных пирогенов: интерлейкина-1 β , фактора некроза опухолей- α , интерлейкина-6 в плазме крови в первую (повышения температуры) и вторую (стояния температуры на высоком уровне) стадиях лихорадки.

3. Выявленные снижения клубочковой фильтрации, проксимальной реабсорбции ионов натрия, активности сукцинатдегидрогеназы в корковом веществе почек, возрастание экскреции белка в первую стадию лихорадки отражают напряжение компенсационных реакций организма, направленных на обеспечение подъема температуры в первую стадию лихорадки за счет увеличения процессов теплопродукции и ограничения теплоотдачи.

4. Показаны более существенные защитные влияния мексидола в сравнении с тиотриазолином в первую стадию лихорадки на функциональное состояние почек.

Список литературы

1. Бойчук Т. М. Патофізіологія гепаторенального синдрому при гемічній гіпоксії / Т. М. Бойчук, Ю. Є. Роговий, Г. Б. Попович // Чернівці: Медичний університет, 2012.– 192 с.
2. Вибрані питання патологічної фізіології: Книга в 3-х частинах. Частина II. Типові патологічні процеси / [М. С. Регеда, Л. Любінець, М. Бідюк та ін.]; за ред. М. С. Регеда. – Львів: Сполом, 2008. – 276 с.
3. Воронина Т. А. Мексидол: основные нейрпсихотропные эффекты и механизм действия / Т. А. Воронина // Фарматека. – 2009. – № 6. – С. 28-31.
4. Копчук Т. Г. Патофізіологічний аналіз розвитку гарячки при уведенні пірогеналу в дозах 10, 25, 50 мкг/кг / Т. Г. Копчук, Ю. Є. Роговий // Бук. мед. вісник. – 2010. – Т.14, № 1 (53). – С. 121-123.
5. Патофізіологія: підручник/Ю. В. Биць, Г. М. Бутенко, А. І. Гоженко та ін.; за ред. М. Н. Зайка, Ю.В. Биця, М.В. Кришталя. – 4-е вид., переробл. і допов. – К.: ВСВ “Медицина”, 2014.- 752 с. + 4 с. кольор. вкл.
6. Пішак В.П. Протинабрякова дія тіотриазоліну та його вплив на вміст води та іонів натрію у внутрішніх органах / В. П. Пішак, О. В. Геруш, Ю. Є. Роговий // Вісник фармації. – 2005. – № 2 (42). – С. 75-78.
7. Роговий Ю. Є. Механізми розвитку тубуло-інтерстиційних пошкоджень при патології нирок (експериментальне дослідження): Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. – Одеса, 2000. – 36 с.
8. Роговий Ю. Є. Патофізіологія вікових особливостей функцій нирок за умов надлишку і дефіциту іонів натрію при сулемовій нефропатії / Ю. Є. Роговий, К. В. Слободян, Л. О. Філіпова // Чернівці: Медичний університет, 2013. – 200 с.
9. Роговий Ю. Є. Патофізіологія гепаторенального синдрому на поліуричній стадії сулемової нефропатії / Ю. Є. Роговий, О. В. Злотар, Л. О. Філіпова // Чернівці: Медичний університет, 2012. – 197 с.
10. Bartfai T. Fever / T.Bartfai, B.Conti // Scientific World Journal. – 2010. – Vol. 10. – P.490-503.
11. Behavioural fever is a synergic signal amplifying the innate immune response. / S. Boltaca, S. Rey, N. Roher[et al.] // ProcBiol Sci. – 2013. – Vol. 7. – P. 280.
12. Dinarello C. A. Infection, fever, and exogenous and endogenous pyrogens: some concepts have changed / C. A. Dinarello // J Endotoxin Res. – 2004. – Vol. 10, № 4. – P. 201-222.
13. Morrison S. F. Central control of thermogenesis in mammals. / S. F. Morrison, K. Nakamura, C. J. Madden // Exp Physiol. – 2008. – Vol. 93. – P. 773-797.

14. Tamas Bartfai Fever / Tamas Bartfai and Bruno Conti // Scientific World Journal. – 2010. – Vol. 10. – P. 490-503.

Рецензенты:

Ходоровский Г.И., д.м.н., профессор, профессор кафедры физиологии имени Я.Д. Киршенבלата Буковинского государственного медицинского университета МЗ Украины, г. Черновцы.

Заморский И.И., д.м.н., профессор, заведующий кафедры фармакологии Буковинского государственного медицинского университета МЗ Украины, г. Черновцы.