

Нарушение обмена катехоламинов после резекции почки и нефрэктомии в эксперименте

А.П. Иванов¹, В.Н. Федоров¹, И.В. Чернышев², И.А. Тюзиков³

¹ГОУ ВПО Ярославская государственная медицинская академия;

²ФГУ НИИ урологии Минздравсоцразвития России, Москва;

³Медицинский центр диагностики и профилактики, Ярославль

Контакты: Игорь Адамович Тюзиков phoenix-67@list.ru

Экспериментальное моделирование резекции почки и нефрэктомии в серии на 100 лабораторных крысах в сравнении с группой контроля выявило существенные достоверные ($p < 0,05$) нарушения обмена катехоламинов не только в оперированной почке, но и в противоположной, а также в сердце и ЦНС. В результате 30-дневного наблюдения за животными выявлено, что указанные нарушения обмена катехоламинов в раннем послеоперационном периоде после нефрэктомии выражены гораздо в большей степени и сохраняются до конца эксперимента по сравнению с группой резекции почки, в которой к 30-му дню опыта все изучаемые параметры нормализовались. Данная работа является экспериментальным обоснованием большей патофизиологической безопасности резекции почки в сравнении с нефрэктомией.

Ключевые слова: резекция почки, нефрэктомия, катехоламины, адреналин, норадреналин, дофамин

The disorder of catecholamine metabolism after a kidney resection and nephrectomy in the experiment

A.P. Ivanov¹, V.N. Fedorov¹, I.V. Chernyshev², I.A. Tyuzikov³

¹Yaroslavl State Medical Academy; ²Research Institute of Urology, Ministry of Health and Social Development of Russia, Moscow;

³Medical Center of Diagnosis and Prevention, Yaroslavl

The experimental modeling of a kidney resection and nephrectomy in a series on 100 laboratory rats in comparison with group of the control animals has revealed essential authentic ($p < 0,05$) the disorder of catecholamine metabolism not only in operating kidney, but also in opposite, and also in heart and Central nerve System. As a result of 30-day's supervision over animals is revealed, that the specified the disorder of catecholamine metabolism in the early postoperative period after nephrectomy are expressed much in the greater degree and up to the end of experiment is saved in comparison with group of a kidney resection, in which by 30 day of experience all investigated parameters were normalized. The given study is an experimental substantiation the greater pathophysiological safety of a kidney resection in comparison with nephrectomy.

Key words: kidney resection, nephrectomy, catecholamines, adrenalin, noradrenalin, dopamine

Введение

В последние годы в связи с внедрением в клиническую практику высокоэффективных и безопасных лучевых методов диагностики стало возможным выявление рака почки на более ранних стадиях [1–4]. Данные литературы последних лет свидетельствуют, что при раке почки стадии T1a органосохраняющая операция по своей эффективности, радикальности и отдаленным результатам не уступает классической нефрэктомии, а количество послеоперационных осложнений существенно меньше, о чем свидетельствуют результаты клинических и лучевых методов мониторинга [1–5]. Однако в современной литературе практически нет сообщений о преимуществе резекции почки с точки зрения патофизиологической безопасности в раннем послеоперационном периоде, а имеющиеся доступные работы по нарушению обмена биогенных аминов (в частности, катехоламинов) при различной патологии относятся к концу XX в. [6, 8–16]. Вместе с тем роль биогенных аминов в регуля-

ции гомеостаза чрезвычайно важна и недостаточно изучена при отдельных клинических ситуациях [7–9, 12].

Цель исследования — выявление преимуществ резекции почки перед ее эктомией в связи с нарушением обмена катехоламинов в раннем послеоперационном периоде в эксперименте.

Материалы и методы

Исследования выполнены на 100 белых беспородных крысах-самцах с массой тела 180–200 г, колебания в массе тела животных одной группы были в пределах 10–20 г. С лабораторными животными работали в соответствии с действующими «Правилами проведения работ с использованием экспериментальных животных» и «Международными рекомендациями по проведению медико-биологических исследований с использованием животных» (1985). Все животные находились в одинаковых условиях обитания (древесная подстилка из опилок и стружки, температура помещения 22–24 °С, 12-часовой режим смены освещения) и кормления (стандарт-

ный брикетированный корм). Все опытные животные были разделены на 2 группы: 1-й группе белых крыс была произведена частичная резекция левой почки, у 2-й группы крыс почка была удалена полностью. В обеих группах животных определение биохимических показателей производили в крови, обеих почках (1-я группа) или правой почке (2-я группа), сердце и в лобных частях коры больших полушарий перед операцией, на 7, 16 и 30-й дни после операции. Группа контроля составили 30 интактных крыс, у которых в течение всего периода эксперимента изменений в изучаемых параметрах не отмечалось. Для приготовления стандартных проб использовали гистамин дигидрохлорид фирмы Fluka (Швейцария) и серотонин-креатинин сульфат фирмы Reanal (Венгрия). Уровень адреналина (АД), норадреналина (НА) и дофамина (ДА) определялся дифференциально-флуорометрическим методом В.О. Осинской. Концентрация катехоламинов в крови выражалась в мкг/мл, в сердце и мозге — мкг/г. Коэффициенты АД/НА; ДА/(АД+НА) вычислялись математическим путем. Анализ данных исследования проводился на основании набора статистических стандартных программ EXCELL, XP SP2 и Statistica for Window v.6.0. Статистически значимым для всех показателей считался критерий достоверности $p < 0,05$.

Результаты

Динамика содержания АД у крыс с резецированной и эктомированной почкой представлена в табл. 1.

Как видно из табл. 1, на 7-й день после резекции почки в крови повышалась концентрации АД на 23% ($p < 0,05$), в то же время после нефрэктомии его уровень достоверно повышался на 52% по отношению к интактным крысам и на 23% по отношению к группе с резекцией почки. К 16-му дню в обеих опытных группах отмечалось падение содержания АД на 35% при резекции и на 50% при эктомии по отношению к интактным крысам и на 48 и 68% по отношению к 7-му дню. К окончанию эксперимента в обеих группах опытных животных имела место нормализация исследуемого показателя. Эксперимент показал, что, несмотря на то что операции подвергалась только левая почка (резекция или эктомия), содержание АД изменялось и в другом парном органе. Так, в правой почке на 7-й день после резекции достоверно снижался уровень АД на 34%, после эктомии — соответственно на 78% ($p < 0,05$). На 16-й день опыта по отношению к 7-му дню в группе крыс после резекции произошло повышение уровня АД на 13%, а у животных с эктомией концентрация АД возрастала в 2,8 раза. К 30-му дню исследования происходила нормализация изучаемого показателя. В группе животных с резекцией почки на протяжении всего эксперимента изменения концентрации АД в миокарде были минимальны, после эктомии в сердце животных к 7-му дню уровень АД падал в 3,2 раза, затем несколько поднимался к 16-му дню (+ 60% к 7-му дню, но - 48% к контролю) и выраженно возрастал на 65% к окончанию эксперимента ($p < 0,05$). После резекции почки

Таблица 1. Содержание АД у белых крыс с резецированной и эктомированной почкой

Вмешательство	До операции	7-й день	16-й день	28-й день
Кровь				
Резекция	0,072 ± 0,006	0,088 ± 0,005*	0,046 ± 0,003*	0,094 ± 0,011
Эктомия		0,111 ± 0,009**/**	0,036 ± 0,003**/**	0,072 ± 0,007
Левая почка				
Резекция	0,392 ± 0,044	0,189 ± 0,010*	0,244 ± 0,042*	0,370 ± 0,038
Правая почка				
Резекция	0,486 ± 0,031	0,320 ± 0,030*	0,360 ± 0,028*	0,401 ± 0,038
Эктомия		0,100 ± 0,012**/**	0,280 ± 0,031**/**	0,460 ± 0,015
Сердце				
Резекция	0,565 ± 0,045	0,571 ± 0,040	0,701 ± 0,059	0,445 ± 0,045
Эктомия		0,180 ± 0,034**/**	0,289 ± 0,030**/**	0,940 ± 0,055**
Кора больших полушарий				
Резекция	0,381 ± 0,035	0,501 ± 0,030**/**	0,386 ± 0,065	0,394 ± 0,025
Эктомия		0,376 ± 0,024	0,377 ± 0,022	0,356 ± 0,023

Примечание. Здесь и в табл. 2, 3: * достоверная разница ($p < 0,05$) между опытными и интактными животными; **достоверная разница ($p < 0,05$) между группами животных с резекцией и эктомией левой почки.

в ЦНС имело место повышение уровня АД на 30 % на 7-й день эксперимента с дальнейшей его нормализацией. После эктомии левой почки изменений в содержании АД в коре больших полушарий не наблюдалось. При изучении динамики содержания НА у экспериментальных животных получены следующие результаты (табл. 2).

Как представлено в табл. 2, на 7-й день после резекции в крови повышался уровень НА на 22%, а после удаления почки его концентрация снижалась на 18% ($p < 0,05$) по отношению к интактным крысам и на 38% ($p < 0,05$) по отношению к группе с ее резекцией. К 16-му дню эксперимента в обеих опытных группах животных концентрация НА возросла на 60% после резекции и на 25% после эктомии по отношению к интактным крысам и на 30 и 49% по отношению к 7-му дню. К окончанию эксперимента в группе животных с резекцией имела место нормализация исследуемого показателя; во 2-й группе уровень НА был достоверно повышен и в отношении контроля (на 52%) и в отношении 1-й группы (на 48%). Исследование показало, что достоверной разницы в изучаемых показателях в правой и левой почке не обнаружено.

На 7-й день после резекции левой почки в ней достоверно в 1,9 раза повышалось содержание НА, оставаясь на этом уровне до 16-го дня опыта. К концу эксперимента уровень НА в ней оставался достоверно повышенным по отношению к интактным крысам на 62%, хотя по отношению к 7—16-му дню эксперимента снизился на 14%.

В правой почке на 7-й день после резекции левой почки достоверно повышался уровень НА на 62%

($p < 0,05$), а если левая почка была удалена полностью, то на 92% ($p < 0,05$). На 16-й день эксперимента по отношению к 7-му дню в группе крыс после резекции произошло снижение содержания НА на 10%. У животных с эктомией левой почки концентрация НА в правой почке практически не изменялась. К 30-му дню эксперимента в группе животных с резекцией произошла нормализация НА. На фоне же эктомии левой почки в правой уровень НА оставался достоверно более высоким по отношению к интактному контролю на 48%. В группе животных с резекцией почки изменения обмена НА в миокарде были минимальными. В сердце у животных после эктомии уровень НА почти в 2 раза повышался на 7-й день после операции, а затем до конца эксперимента стабилизировался на уровне +20% от исходного. После резекции почки имело место повышение концентрации НА в ЦНС лишь на 16-й день на 45%. После нефрэктомии на 7-й и 30-й дни эксперимента по отношению к исходному состоянию наблюдалось достоверное повышение уровня НА, который был увеличен на протяжении всего эксперимента на 32—41% ($p < 0,05$).

Динамика уровней ДА в ходе эксперимента представлена ниже в табл. 3.

Как видно из табл. 3, на 7-й день после резекции и эктомии левой почки в крови имело место снижение содержания ДА на 32 и 26% ($p < 0,05$) соответственно. К 16-му дню эксперимента в обеих опытных группах животных содержание ДА упало на 43% после резекции и на 78% после эктомии по отношению к интактным крысам и на 16 и 70% соответственно по отношению к 7-му дню. К окончанию эксперимента в группе животных с резекцией почки имела место нормализация

Таблица 2. Содержание НА у белых крыс с резецированной и эктомированной почкой

Вмешательство	До операции	7-й день	16-й день	28-й день
Кровь				
Резекция	0,128 ± 0,009	0,156 ± 0,011	0,202 ± 0,012*	0,133 ± 0,007
Эктомия		0,106 ± 0,014**	0,159 ± 0,015**	0,194 ± 0,016*/**
Левая почка				
Резекция	2,286 ± 0,105	4,325 ± 0,101*	4,349 ± 0,095*	3,728 ± 0,110*
Правая почка				
Резекция	3,092 ± 0,105	5,015 ± 0,175*	4,653 ± 0,232*	3,406 ± 0,195
Эктомия		5,874 ± 0,181*/**	5,593 ± 0,100*/**	4,988 ± 0,240*/**
Сердце				
Резекция	1,282 ± 0,055	1,255 ± 0,087	1,520 ± 0,142	1,354 ± 0,110
Эктомия		2,510 ± 0,175*/**	1,569 ± 0,100*	1,672 ± 0,108*/**
Кора больших полушарий				
Резекция	0,382 ± 0,035	0,414 ± 0,057	0,544 ± 0,102	0,400 ± 0,028
Эктомия		0,534 ± 0,035*	0,535 ± 0,100	0,504 ± 0,040*

Таблица 3. Содержание ДА у белых крыс с резецированной и эктомированной почкой

Вмешательство	До операции	7-й день	16-й день	28-й день
Кровь				
Резекция	0,114 ± 0,008	0,077 ± 0,006*	0,065 ± 0,009*	0,097 ± 0,009
Эктомия		0,084 ± 0,009*	0,025 ± 0,005*/**	0,055 ± 0,004*/**
Левая почка				
Резекция	1,640 ± 0,080	0,514 ± 0,030*	0,760 ± 0,055*	0,914 ± 0,058*
Правая почка				
Резекция	1,652 ± 0,121	1,217 ± 0,062*	1,183 ± 0,031*	1,392 ± 0,230
Эктомия		1,120 ± 0,080*	0,806 ± 0,051*/**	0,78 ± 0,065*/**
Сердце				
Резекция	0,328 ± 0,031	0,627 ± 0,070*	0,493 ± 0,071	0,483 ± 0,073
Эктомия		1,090 ± 0,072*/**	0,186 ± 0,051*/**	0,355 ± 0,073
Кора больших полушарий				
Резекция	0,327 ± 0,051	0,255 ± 0,030	0,275 ± 0,041	0,245 ± 0,053
Эктомия		0,545 ± 0,022*/**	0,292 ± 0,050	0,183 ± 0,039*

ция исследуемого показателя, во 2-й группе концентрация ДА была достоверно ниже как в отношении контроля (на 52%), так и в отношении 1-й группы (на 44%). Исследование показало, что достоверной разницы в изучаемых показателях в правой и левой почке не обнаружено. На 7-й день после частичной резекции левой почки уровень ДА в ней достоверно снижался в 3,2 раза. В последующий 3-недельный период происходило постепенное восстановление изучаемого показателя. К концу эксперимента в левой почке концентрация ДА оставалась достоверно сниженной на 47%. В правой почке на 7-й день после резекции левой почки достоверно снижался уровень ДА на 28% ($p < 0,05$), а после эктомии — на 37% соответственно. На 16-й день в группе крыс после резекции уровень ДА был без изменения. У животных после эктомии левой почки состояние дофаминергической системы в почке продолжало ухудшаться: содержание ДА продолжало снижаться (на 30% по отношению к 7-му дню) и стало достоверно отличаться (на 34%) от 1-й группы животных. К 30-му дню эксперимента в группе животных с резекцией произошло восстановление уровня ДА, на фоне же эктомии левой почки в правой концентрации ДА оставалась более низкой по отношению к интактному контролю на 54% и к 1-й группе — на 44%. В группе животных с резекцией почки уровень ДА в миокарде достоверно по отношению к контролю повышался в 1,9 раза только на 7-й день после операции. В сердце у животных после эктомии левой почки уровень ДА на 7-й день резко увеличивался в 3,3 раза, затем резко снижался к 16-му дню

(–81% к 7-му дню и –43% к контролю) и нормализовался к 30-му дню. При резекции почки изменения в обмене ДА в ЦНС не наблюдалось. При полной эктомии почки на 7-й же день имело место возрастание в ЦНС концентрации ДА на 67% с последующим ее снижением, которое стало достоверным (–44%) к 30-му дню.

Обсуждение

Течение раннего послеоперационного периода у экспериментальных животных характеризовалось изменениями обмена катехоламинов (КА) как в оперированном органе, так и противоположной почке, сердце и ЦНС. На 7-й день после резекции почки имело место параллельное повышение активности как медиаторного, так и гормонального звена симпатoadреналовой системы (САС), о чем свидетельствует неизменность значений «адреналинового» показателя. Снижение в крови уровня ДА и значений «дофаминового» показателя говорит о превалировании в организме сосудосуживающих влияний. В эти же сроки после эктомии повышался уровень активности гормонального звена САС в ущерб медиаторному, о чем и свидетельствует значимое повышение «адреналинового» коэффициента. К 16-му дню эксперимента в обеих группах животных имело место значимое падение функциональной активности мозгового слоя надпочечников на фоне повышения работы симпатической нервной системы, о чем и свидетельствует выраженное снижение «адреналинового» коэффициента. Дальнейшее падение концентрации ДА крови (в большей степени выраженное в группе эктомии) при-

вело к дальнейшему усилению вазоконстрикторного влияния НА и АД, что неблагоприятно сказывается на кровоснабжении паренхиматозных органов. К окончанию эксперимента в группе животных с резекцией имела место нормализация исследуемых показателей, после эктомии нормализация коснулась только АД. Уровень НА и «адреналиновый» показатель были достоверно повышены и в отношении контроля (на 52%) и в отношении 1-й группы (на 48%); концентрация ДА и «дофаминовый» показатель были достоверно ниже и в отношении контроля (на 52 и 67%), и в отношении 1-й группы (на 44 и 56%). Эксперимент показал, что операция на почках (как резекция, так и эктомия) сопровождается нарушением обмена КА крови, что является отражением общих патологических процессов, происходящих в организме и в большей степени проявляющихся после нефрэктомии, когда на 30-й день после нее полной нормализации обмена КА в исследованном органе не произошло. Это, по-видимому, является свидетельством неполного клинического выздоровления. В группе животных с резекцией изменения обмена КА в сердце были минимальных и касались только системы ДА (увеличение «дофаминового» показателя). Это можно считать адаптивным моментом (ДА повышает объемный кровоток в миокарде и усиливает силу сердечных сокращений, способствуя, таким образом, повышению кровоснабжения внутренних органов, в том числе и почек). В сердце у животных после нефрэктомии наблюдались существенные нарушения обмена КА. Так, дважды наблюдались так называемые качели: колебания уровней АД и ДА с падением и повышением их содержания в крови в течение эксперимента. Резкое падение коэффициента АД/НА в ранний послеоперационный период в 6,3 раза свидетельствует

о низкой функциональной активности мозгового слоя надпочечников, а также, по-видимому, 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 снижает и потребность сердца в кислороде. В последующем коэффициент АД/НА возрастает и к 30-му дню эксперимента его показатели достоверно не отличаются от интактного контроля.

Заключение

Изменения КА-обмена в почках приводят к системному изменению гомеостаза организма животных, проявлением которого являются изменения изучаемых показателей в крови внутренних органов. После резекции почки указанные изменения минимальны и в течение раннего послеоперационного периода нормализуются. Нефрэктомия характеризуется существенно более глубокими и длительными нарушениями обмена КА в организме, способствуя формированию патологических сосудистых реакций, влияющих на работу сердечно-сосудистой системы и сохраняющихся в течение всех 30 дней динамического наблюдения за животными. Выраженные нарушения обмена КА после нефрэктомии убедительно доказывают гораздо большую патофизиологическую безопасность именно резекции почки перед нефрэктомией, что является дополнительным экспериментальным обоснованием целесообразности выполнения резекции почки в онкоурологической практике при наличии соответствующих показаний к органосберегающей операции.

ЛИТЕРАТУРА

1. Аляев Ю.Г., Крапивин А.А. Выбор диагностической и лечебной тактики при опухоли почки. М., 2005. 221 с.
2. Атдуев В.А., Овчинников В.А. Хирургия опухолей паренхимы почки. М.: Медицинская книга, 2004. 91 с.
3. Матвеев Б.П. Клиническая онкоурология. М., 2003.
4. Серегин А.В. Органосохраняющие операции при раке почки. Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. М., 2002. 39 с.
5. Фихтнер Й., Гуттенберг Й. Диагностика и терапия локально ограниченной почечно-клеточной карциномы. Сб. тезисов Второго Международного урологического симпозиума «Диагностика и лечение опухолей почек». Н.Новгород, 2000; с. 16–9.
6. Айнсон Х.Х., Айнсон Э.И. Влияние изменений в метаболизме серотонина на его содержание в лимфе и крови. Сравнительно-физиологические исследования вегетативных функций. М., 1988; с. 98–105.
7. Бизунок Н.А. Биогенные амины — эндогенные модуляторы клеточной генерации активных форм кислорода. Белорусск мед журн 2004;4 (10):11–8.
8. Вайсфельд И.Л., Кассиль Г.Н. Гистамин в биохимии и физиологии. М.: Наука, 1981. 278 с.
9. Валева Л.А., Сергеев П.В., Шиманский Н.Л. Рецепторы серотонина (результаты фармакологического анализа). Эксперим и клин фармакол 1997;6:57–61.
10. Кубарко А.И., Переверзев В.А., Балаклеевский А.И., Гомолко Н.Н. Анализ изменений содержания гистамина, серотонина и простагландина E2 в спинномозговой жидкости и тканях организма при гипертермиях различного происхождения. Вopr мед химии. 1991;1:26–8.
11. Метелица Т.В. Серотонин, его физиологическая и патофизиологическая роль. Кетансерин (Обзор). Кардиология 1989;29(9):120–4.
12. Сергеев П.В., Шимановский Н.Л., Петров В.И. Рецепторы. М.—Волгоград, 1999. 640 с.
13. Bueno L., Fioramonti J., Delvaux M., Frexinos J. Mediators and pharmacology of visceral sensitivity: from basic to clinical investigations. Gastroenterol 1997;112(5):1714–43.
14. Dormandy J.A. Serotonin and haemoreology. Int J Cardiol 1987; 14:213–9.
15. Essman W.B. [Ed.]. Serotonin in health and diseases. New York: Spectrum, 1977; 4:201–392.
16. Mitchell J., Rowe W., Meaney M. Serotonin regulates type II corticosteroid receptor binding hippocampal cell cultures. J Neurosci 1990;10:1745–52.