

Должикова И. Н., Шевченко О. А., Должиков А. А.

**ЦИКЛООКСИГЕНАЗА-2 СИНТЕЗИРУЮЩИЕ СТРУКТУРЫ
ПОЧЕК ПРИ ИШЕМИИ-РЕПЕРФУЗИИ И НА ФОНЕ
ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОГО ПРЕКОНДИЦИОНИРОВАНИЯ**

*Белгородский государственный национальный исследовательский
университет, Россия*

*Проведено гистологическое и иммуногистохимическое исследование цикло-
оксигеназа-2 синтезирующих структур почек при ишемии-реперфузии и на фоне
действия ингибитора фосфодиэстеразы-5 тадалафила. Установлено протек-
тивное действие препарата, что может быть основой сохранения простаг-
ландиновых механизмов регуляции кровотока и фармакологического преконди-
ционирования при ишемии-реперфузии почек.*

Ключевые слова: почки, ишемия-реперфузия, фармакологическое preconditionирование.

Dolzhikova I. N., Shevchenko O. A., Dolzhikov A. A.
CYCLOOXIGENASE-2 PRODUCING RENAL STRUCTURES
IN ISCHEMIA-REPERFUSION AND AFTER PHARMACOLOGICAL
PRECONDITIONING

Belgorod State National Research University, Russia

The histological and immunohistochemical investigation of cyclooxygenase-2 producing kidney's structures was performed in experimental ischemia-reperfusion and after administration of the inhibitor phosphodiesterase-5 tadalafil. The protective effects of tadalafil were established that may be a basis of the preservation of prostaglandins-dependent mechanisms of blood flow regulation and thus pharmacological preconditioning of kidneys in ischemia-reperfusion.

Key words: kidneys, ischemia-reperfusion, pharmacological preconditioning.

Поиски способов профилактики и коррекции ишемических повреждений, повышения резистентности биологических структур к ишемии привели к открытию феномена preconditionирования (ишемического preconditionирования) [1]. В последующем закономерно возникло направление исследований, связанное с управлением механизмами preconditionирования фармакологическим путем [2, 3]. Нуждаются в исследовании изменения внутриорганных метаболических факторов, ответственных за preconditionирующие эффекты дистантной ишемии и фармакологических агентов. Одним из них является циклооксигеназа второго типа (cox-2), что продемонстрировано на примере кардиопротекции [4].

Материалы и методы. Эксперимент выполнен на 185 белых лабораторных крысах с соблюдением правил гуманного обращения с животными, в одно время суток. Тадалафил (препарат «Сиалис» производства Eli-Lilly, Великобритания) вводили внутривентриально в дозе 1 мг/кг массы животного на 10 % диметилсульфоксиде за 1 час до моделирования ишемии-реперфузии левой почки. Проведено стандартное гистологическое исследование и иммуногистохимическое исследование экспрессии cox-2 (антитела клона SP21; Cell Marque) с последующей компьютерной морфометрией.

Результаты и обсуждение. У интактных животных экспрессия cox-2 выявлена в клетках толстого сегмента восходящей части петли Генле, в эпителиоцитах плотного пятна и структурах почечных клубочков, по топографии и морфологическим признакам, соответствующим мезангиальным клеткам. В мозговом веществе cox-2 присутствует в интерстициальных клетках.

Через сутки после моделирования ишемии в зонах сохранившейся вне очагов коагуляционного некроза почечной паренхимы выявлено достоверное ($p < 0,05$) снижение количества почечных телец с экспрессией cox-2,

снижение среднего количества иммунореактивных клеток в толстых сегментах ($p < 0,05$), но среднее количество клеток в плотных пятнах не изменилось. На 21-е сутки после ишемии изменения в корковом и мозговом веществе были различными. Экспрессия фермента в плотных пятнах не изменилась, оставаясь на низком уровне. Количество клеток в тубулярном эпителии достоверно увеличилось в сравнении со сроком 1 сутки, но не достигло значений у интактных животных. В мозговом веществе выявлена гиперплазия сох-2 иммунореактивных интерстициальных клеток, в серии с введением тадалафила (рис.) на 21-е сутки эксперимента количество почечных телец с иммунореактивными плотными пятнами достоверно ($p < 0,05$) выше значений в группе без введения препарата, превышая их в 3 раза, достоверно ($p < 0,05$) выше количество сох-2 позитивных клеток в тубулярном эпителии, сходной с интактным контролем была насыщенность мозгового вещества сох-2 позитивными клетками.

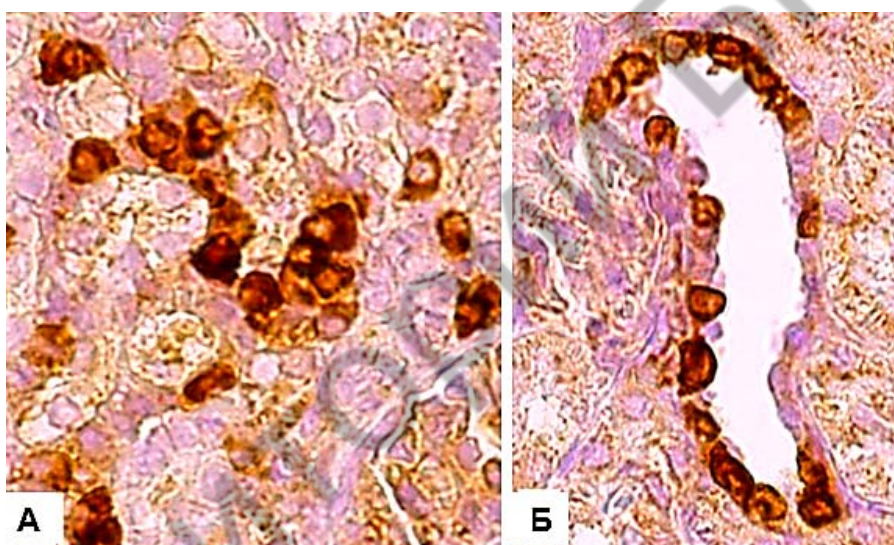


Рис. 21 сутки после ишемии-реперфузии с предварительным введением тадалафила: многочисленные сох-2 иммунореактивные клетки в извитых канальцах и плотных пятнах (А) и в толстом сегменте петли нефронов (Б). Иммуногистохимическая реакция; ДАБ. $\times 200$

Выводы. Ингибитор фосфодиэстеразы-5 тадалафил обладает протективным действием на сох-2 синтезирующие структуры почек в отдаленном периоде после ишемии-реперфузии, посредством чего может влиять на простагландин-зависимые механизмы регуляции артериального давления.

ЛИТЕРАТУРА

1. Murry, C. E. Preconditioning with ischemia : a delay of lethal cell injury in ischemic myocardium / C. E. Murry, R. B. Jennings, K. A. Reimer // *Circulation*. 1986. Vol. 14. P. 1124–1136.
2. *Возможности фармакологической коррекции хронической ишемии конечности в эксперименте* / Е. Б. Артюшкова [и др.] // *Эксперим. и клинич. фармакология*. 2008. Т. 71, № 3. С. 23–25.

3–4 октября 2019 г. Минск, Республика Беларусь

3. Дистантное и фармакологическое прекондиционирование — новые возможности стимуляции неоваскулогенеза / И. М. Колесник [и др.] // Кубанский научный медицинский вестник. 2010. № 6 (120). С. 56–58.

4. *Discovery* of a new function of cyclooxygenase (COX)-2 : COX-2 is a cardioprotective protein that alleviates ischemia/reperfusion injury and mediates the late phase of preconditioning / R. Bolli [et al.] // J. Cardiovasc. Research. 2002. Vol. 55. P. 506–519.