

Ефектите на простациклин во третманот на дијабетичната нефропатија кај стаорци

Јасмина Тројачанец¹, Димче Зафиров¹, Никола Лабачевски¹, Трајан Балканов¹, Игор Кикерков¹, Валентина Коловска², Светлана Цековска³, Стојмир Петров¹

¹Инстѝтут за иѝрејклиничка и клиничка фармакологија со иѝоксикологија, Медицински факултет, Универзитет „Св. Кирил и Методиј“,

²Инстѝтут за Клиничка биохемија, Клинички Центар, ЈЗУ УКЦ - Скопје

³Инстѝтут за Медицинска и експериментална биохемија, Медицински Факултет, Универзитет „Св. Кирил и Методиј“,

Примен март 2006, прифатен јуни 2006,

Апстракт

Микроваскуларните компликации, а пред се дијабетичната нефропатија, се едни од најтешките компликации на дијабетот, од кои во голема мера зависи и прогнозата на дијабетот кај овие пациенти. Етиопатогенезата на оваа компликација е мултифакторијална и за сега се уште не комплетно расветлена, а вклучува морфолошки, патолошко-анатомски и биохемиски метаболни нарушувања. Се смета дека нарушувањето на модуларната функција на ендотелиумот може да биде критичен и иницијален фактор во развојот на дијабетичните васкуларни компликации. Врз основа на фармакодинамските ефекти кои што ги поседува простациклинот (PGI₂) и неговите аналози, се смета дека истите може да бидат корисни во третманот на дијабетичната нефропатија.

Основна цел на оваа студија беше да се проценат ефектите на простациклин (PGI₂) во третманот на дијабетичната нефропатија, експериментално предизвикана со стрептозоцин.

Кај нормотензивни стаорци од сојот Wistar, експериментално беше индуциран најпрвин дијабет со еднократна i.p. администрација на стрептозоцин (STZ), а како компликација на дијабетот и јасни знаци и симптоми на дијабетична нефропатија (протеинурија, зголемено серумско ниво на уреа и креатинин, полиурија, зголемена активност на NAG во мочката). Третман со простациклин (p.o.) во доза од 0.1 mg/kg /t.t./ден, во текот на 4 недели, доведе до сигнификантно намалување на симптомите и знаците на бубрежните оштетувања, во однос на групата животни кои не примаа простациклин.

Врз основа на добиените резултати може да се заклучи дека простациклинот може да има значајна улога во третманот на дијабетичната нефропатија, експериментално индуцирана со стрептозоцин.

Клучни зборови: стрептозоцин, простациклин, дијабетична нефропатија, стаорци.

Вовед

Микроваскуларните компликации, а пред се дијабетичната нефропатија и ретинопатија се едни од најтешките компликации на дијабетот, од кои во голема мера зависи и прогнозата на дијабетот

кај овие пациенти. Етиопатогенезата на оваа компликација е мултифакторијална и за сега се уште не комплетно расветлена, а вклучува морфолошки, патолошко-анатомски и биохемиски метаболни пореметувања. Се смета дека пореметувањето на модуларната функција на ендотелиумот може да биде клучен и иницијален фактор во развојот на дијабетичните васкуларни компликации (1). Ендотелијалната дисфункција се карактеризира со редукција на факторите на релаксација, као што се прос-

*Јасмина Тројачанец
e-mail: pharma@mt.net.mk

Тел. 02 11 18 28; 02 16 59 66; Факс. 02 11 18 28

тациклинот, азотниот оксид и ендотелните деривирани хиперполаризирачките фактори и зголемување на факторите на контракција, како што се ендотелин-1, простагландин PGH_2 и тромбоксан TXA_2 , кои претставуваат главни фактори во развојот на васкуларните заболувања (2). Специфична терапија за дијабетичната нефропатија не постои. Познавајќи го патофизиолошкиот механизам на настанување на дијабетична нефропатија се издвојуваат неколку групи на лекови кои веќе се употребуваат или би можеле да се употребуваат во превенцијата и третманот на дијабетичните нефропатии. Посебно се интересни лековите кои делуваат пред се на синтезата на ендотелин-1, инхибиторите на ендотелин-1 како и лекови кои што делуваат поволно на хемодинамските пореметувања кои се присутни кај дијабетичната нефропатија. Прогресот кој бил направен во разбирањето на комплексните патофизиолошки пореметувања на ендотелиумот кај дијабетот, допринел за интензивни понатамошни испитувања со цел да се пронајдат нови терапевтски можности за подобрување на васкуларната дисфункција кај пациентите со дијабет. Врз основа на фармакодинамските ефекти кои што ги поседуваат, се смета дека една од медикаментозните опции за превенција на дијабетичната нефропатија како компликација на дијабет може да биде употребата на простациклинот, односно PGI_2 аналозите. Простациклинот е потентна вазоактивна супстанца за која се смета дека може да влијае поволно на компликациите на дијабетот како што се дијабетична нефропатија и ретинопатија, за кои е познато дека се пропратени со абнормална продукција и метаболизам на простагландини (3, 4).

До сега клиничката употреба на анлозите на простацилин е одобрена во третманот на пулмонална хипертензија и некои периферни васкуларни заболувања, како што е интермитентна клаудикација и заболувања кои се проследени со пореметен функција на тромбоцитната агрегација. Меѓутоа, имајќи ги во предвид неговите фармакодинамски дејства на васкуларниот ендотел, а особено на бубрезите, нивните можности не се исцрпуваат со тоа. Наодите од експерименталните студии сугерираат дека аналозите на простациклин би можеле да бидат ефикасни и во голем број други патолошки состојби и заболувања, од кои се издвојуваат компликациите на дијабетот, како што е дијабетичната ретинопатија, неуропатијата и особено дијабетичната нефропатија.

Главна цел на оваа студија беше да се проценат ефектите на Простациклин (PGI_2) во третманот на дијабетичната нефропатија, експериментално предизвикана со стрептозоцин.

Експериментален дел

Експериментални животни: За изведување на експериментите кои беа предвидени во ова испитување беа користени 60 машки и женски нормотензивни стаорци од сојот Wistar (од двата пола), на возраст од 9-11 недели, со телесна тежина од 170-300 g. Стаорците се добиени по пат на размножување во шталата на Институтот за предклиничка и клиничка фармакологија со токсикологија.

Лекови: Во текот на студијата беа користени следните лекови: Streptozocin (STZ) - SIGMA-ALDRICH и Prostagliclin (PGI_2) - SIGMA-ALDRICH.

Експериментални протоколи: За да се предизвика дијабет, кај стаорците еднократно интраперитонеално беше администриран Стрептозоцин во доза од 60 mg/kg/t.t.. Во студијата беа вклучени само стаорците кај кои нивото на глукоза во крвта беше 11 mmol/L, на гладно (наутро). Во наредните 4 недели, за да се развие дијабетична нефропатија, животните беа оставени во дијабетична состојба без никаков третман. За да се одговори на поставените цели, стаорците (n = 40) беа поделени во две групи. Кај првата (STZ) група стаорци (n = 20), со цел да се проценат симптомите и знаците на дијабетичната нефропатија, истите во наредните 4 недели беа оставени без никаков третман. За да се евалуира терапевскиот ефект на простациклин (PGI_2) во третманот на експериментално индуцираната дијабетична нефропатија, кај втората (PGI) група стаорци, после 4 недели од администрацијата на Стрептозоцин, се започна со администрација на простациклин перорално (со интрагастрична сонда), растворен во 5% глукоза, во доза од 0.1 mg/kg/t.t./ден, во тек на 4 недели.

Третата група, која истот така броеше 20 стаорци, претставуваше контролна група и експерименталните животни од оваа група примаа само физиолошки раствор во исти количини и временски интервали како и групите животни кои ги примаа испитуваните лекови (не дијабетични стаорци).

Мерења и анализи: во текот на испитувањето беа извршени следните мерења и анализи: биохемиска анализа на крвта од стаорците, која вклучуваше одредување на нивото на глукоза, серумски креатинин и уреа; уринарни анализи кои вклучу-

ваа: диуреза, вкупни протеини во урина и одредување на уринарната екскреција на NAG (N-Acetyl- β -D-glucosaminidase) и параметри за процена на општиот статус на експерименталните животни кои вклучуваа: телесна тежина, дневен внес на вода и храна, моторна активност. Сите овие мерења и анализи, со исклучок на нивото на глукоза во крвта и телесната тежина, кај испитуваните животни се изведуваа пред почетокот на испитувањето (0-ден), после 4 и 8 недели од почетокот на испитувањето. Нивото на глукоза во крвта се одредуваше пред почетокот на испитувањето, 72 часа после апликацијата на стрептозоцин и после 4 односно после 8 недели, додека телесната тежина на животните се мереше во неделни интервали.

Активноста на NAG во урина беше одредувана со валидизираната методата на Horak E. et al. (5), додека количината на вкупни протеини во урина се одредуваше спектрофотометриски.

Статистичка обработка: од дескриптивна статистика беа користени мерките на централна тенденција и варијабилитет (средна вредност, стандардна девијација). Разликите помеѓу одредени временски точки, како и разликите помеѓу групите беа анализирани со Student-ov "t test" за зависни односно независни примероци и непараметриските тестови Mann-Whitney U-test, Wilcoxon-ov тест и Kruskal-Wallis ANOVA. Како сигнификантно значајни беа земени разликите за $p < 0.05$.

Земање на примероци на крв за хематолошки анализи: крвта од стаорците беше земена од орбиталниот синус на стаорците, во лесна етерска анестезија, со венепункција, при што беа земани примероци на крв за хематолошки анализи (по 100 μ l на кои им беше додаден антикоагуланс EDTA).

Земање на примероци на урина: За да се минимизираат циркардијалните варијации на вредностите на поедини параметри, примероците на урина се земаа од 24-часовната урина (диуреза) на стаорците која се собираше со користење на метаболни кафези. Целокупната урина беше собирана во тек на 24 часа, почнувајќи од 10⁰⁰ h претпладне, па се до истото време наредниот ден.

Резултати и дискусија

За остварување на основната цел на нашата студија (процена на ефектот на простациклин (PGI₂) во третманот на дијабетична нефропатија), поставивме експериментален модел на дијабетична нефропатија кај стаорци. Еднократната админис-

трација на Стрептозоцин во доза од 60 mg/kg/t.t. предизвика тешка хипергликемија веќе после 72 часа од администрацијата на лекот кај најголемиот број од стаорците. Во понатамошниот тек од испитувањето беа вклучени само оние стаорци кај кои нивото на глукоза во крв беше > 11 mmol/L на гладно ($n = 40$). Просечните вредности на глукоза во крвта кај експерименталните животни кои беа вклучени во испитувањето изнесуваше 26.92 mmol/L.

Бидејќи нашата цел беше развој, а потоа и третман на дијабетична нефропатија, стаорците од двете испитувани групи: стрептозоцин (STZ) и простациклин (PGI₂) во текот на целото испитување не примаа специфична терапија за дијабет, поради што вредностите на глукоза во крвта и после 4, односно 8 недели останаа на приближно исто ниво (STZ = 28.52 mmol/L; PGI₂ = 27.75 mmol/L), при што разликата помеѓу двете групи беше неси- гнификантна ($p > 0.05$).

Ваквото високо ниво на глукоза во крвта, по 4 недели од администрацијата на стрептозоцин, како и во голем број други слични експериментални студии (6,7,8), резултираше со јасно изразени симптоми и знаци за дијабетична нефропатија кај двете испитувани групи на животни, вклучувајќи зголемено ниво на серумска уреа и креатинин, изразита полуирија, протеинурија и лоша општа состојба на испитуваните животни. Во групата стаорци кои во текот на испитувањето освен стрептозоцин не примаа друг лек (STZ-група), симптомите на дијабетичната нефропатија прогредираа и уште повеќе се влошија по 8 недели од администрацијата на стрептозоцин. За разлика од тоа, во групата животни кои од 4-тата до 8-та недела примаа терапија со простациклин (PGI₂), евидентно беше изразито намалување и ублажување на симптомите на дијабетичната нефропатија и подобрување на нивната општа состојба.

Серумски креатинин и уреа

Нивоата на креатинин и уреа во серум се користеа како рутински, неспецифични маркери за процена на бубрежната функција кај стаорците.

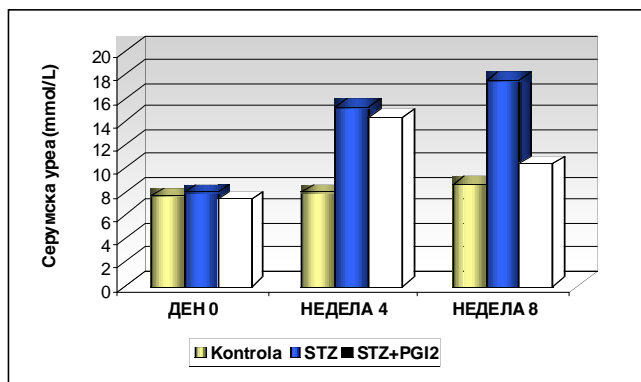
По 4 недели од еднократната администрација на стрептозоцин, евидентно беше зголемено серумско ниво на уреа и креатинин во однос на базалните вредности и вредностите кај контролната група. Просечните вредности на нивото на уреа и креатинин во серум кај STZ-групата изнесуваа 15.19 ± 3.8 mmol/L (уреа), односно 43.83 ± 6.43 mmol/L (креатинин), а кај PGI₂-групата 14.33 ± 3.98 mmol/L

(уреа), односно 42.94 ± 6.66 mmol/L (креатинин), што е сигнификантно ($p < 0.05$) повисоко во однос на контролната група и базалните вредности. На крајот од испитувањето, кај STZ-групата вредностите на уреа беа уште повеќе зголемени и изнесуваа 17.47 ± 6.43 mmol/L, додека вредностите на креатинин останаа зголемени приближно на исто ниво како и после 4 недели и изнесуваа 42.08 ± 5.630 mmol/L. Спротивно на тоа, кај PGI₂-групата, вредностите на уреа и креатинин бележеа сигнификантен пад во однос на вредностите по 4 недели и беа близу до базалните вредности и вредностите кај контролната група (уреа: 10.39 ± 3.69 mmol/L; креатинин: 38.33 ± 9.22 mmol/L (Сл. 1 и 2).

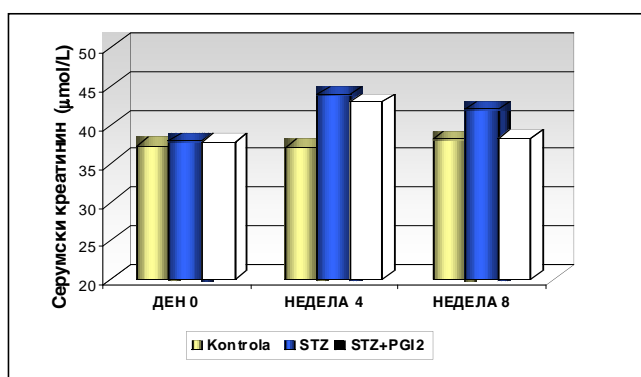
Компаративната статистичка анализа на добиените резултати помеѓу двете групи на животни, како и во однос на базалните вредности и вредностите на овие параметри кај контролната група, покажува сигнификантно пониски ($p < 0.05$) ниво на серумска уреа и креатинин кај PGI₂-групата во однос на STZ-групата. Процентуално, на крајот од испитувањето, вредностите на уреа и креатинин кај STZ-групата во однос на базалните вредности беа зголемени за 119.5%, односно 10.73%, додека кај PGI₂-групата ова зголемување беше сигнификантно помало и изнесуваше 41.5%, односно 1.61% ($p < 0.05$).

Диуреза

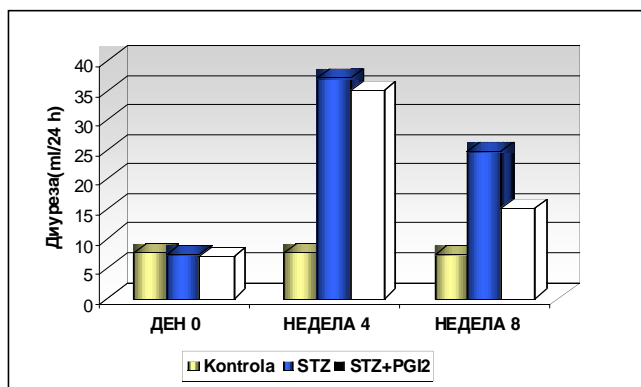
Резултат на експериментално индуцираниот дијабет, а последователно на тоа и на дијабетичната нефропатија беше високо сигнификантно зголемување на диурезата кај двете групи на животни во однос на базалните вредности и контролната група, после 4 недели од администрацијата на Streptozocin. Просечните вредности на диуреза по 4 недели беа за приближно 5 пати повисоки во однос на базалните вредности и изнесуваа: 37.14 ± 8.45 ml/24h (STZ), односно 35.00 ± 10.79 ml/24h (PGI₂), што е сигнификантно ($p < 0.01$) повисоко во однос на вредностите кај контролната група 7.71 ± 0.95 ml/24h. На крајот од испитувањето, по 8 недели, во групата која примаше само Стрептозоцин вредностите на диурезата само лесно се намалија и изнесуваа 24.86 ± 4.98 ml/24h, а во групата која покрај стрептозоцин примаше и простациклин истите беа за повеќе од половина намалени во однос на претходните вредности (15.29 ± 7.23 ml/24h), што е сигнификантно ($p < 0.05$) разлика во однос на STZ групата (Сл. 3). Ваквите резултати несомнено укажуваат на поволни терапевтски ефекти на простациклин на оштетената бубрежна функција со стрептозоцин.



Сл. 1. Вредности на уреа во серум кај стаорците во текот на испитувањето (mmol/L)



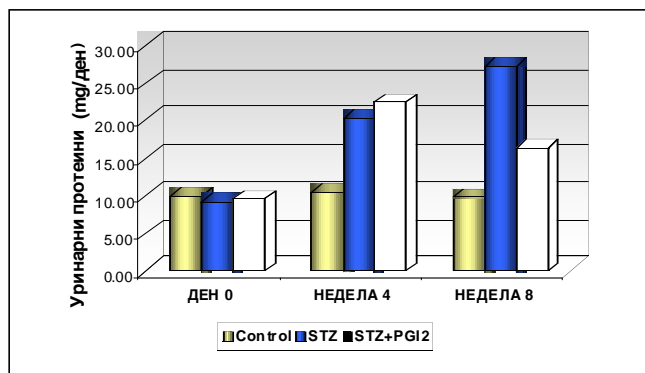
Сл. 2. Вредности на креатинин во серум кај стаорците во текот на испитувањето (µmol/L)



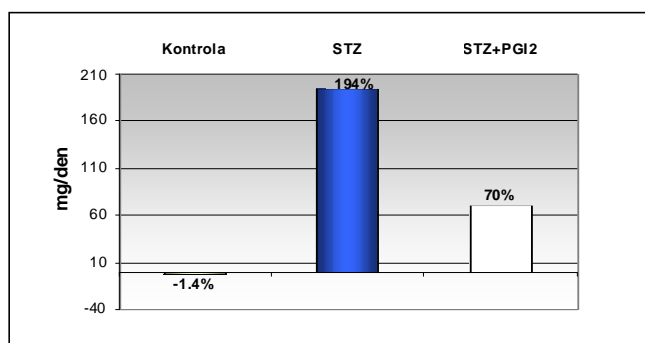
Сл. 3. Вредности на диуреза (24-часовна урина) во текот на испитувањето кај стаорците (ml/24h)

Вкујни ѝројесини во урина

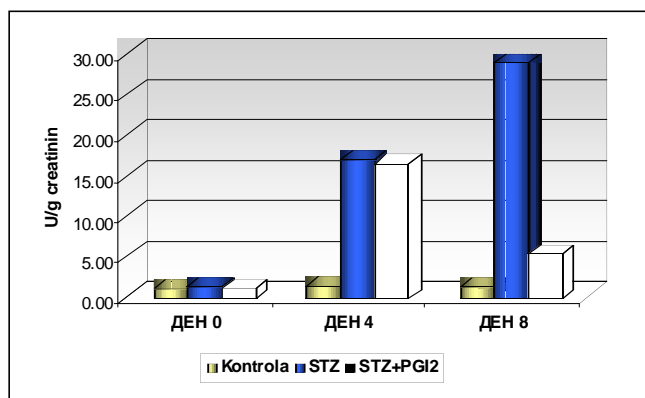
Одрдувањето на вкупните протеини во урина за 24 часа, односно протеинуријата, претставува специфичен показателите за процена бубрежната функција и е значаен параметар за потврдување на дијабетичната на дијабетична нефропатија, со оглед на тоа што истата е манифестна во понапредната фаза на болеста. После 4 недели од администрацијата на Стрептозоцин, евидентна беше изразита протеинурија во двете групи на животни, при што просечните



Сл. 4. Вкупни протеини во урина за 24 часа кај стаорците во текот на испитувањето (ml/24h)



Сл. 5. Процентуално зголемување на вредноста на вкупни протеини во урина за 24 часа кај стаорците на крајот од испитувањето во однос на базалните вредности.



Сл. 6. Вредности на NAG во урина кај стаорците во текот на испитувањето (U/g/креатинин)

вредности кај STZ групата изнесуваа 20.45 ± 3.05 mg/24h, а во PGI₂ групата 22.39 ± 3.39 mg/24h. Ваквиот наод несомнено укажува на стадиум на болеста во напредната фаза. После 8 недели, во STZ групата вредностите на вкупни протеини во урина за 24 часа уште повеќе беа зголемени (27.37 ± 5.2 mg/24h), што укажува на понатамошна прогресија на болеста. За разлика од тоа, кај PGI₂ групата, иако истите се уште беа сигнификантно повисоки во однос на базалните

вредности и контролната група, бележеа тренд на опаѓање (16.49 ± 3.94 mg/24h), што е сигнификантно пониско во однос на STZ групата ($p < 0.05$). Ваквите резултати несомнено покажуваат дека простациклин ја стомира прогресијата на болеста и влијае повољно на бубрежната функција (Сл. 4)

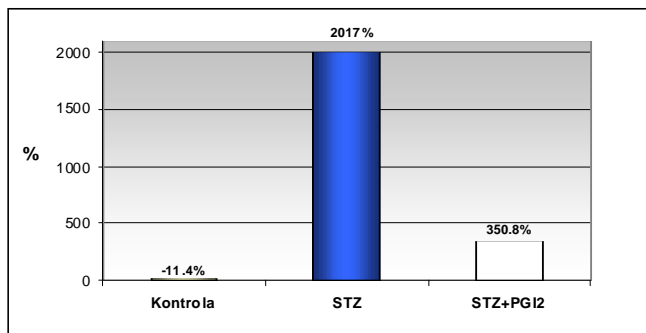
Процентуални изразено, во групата животни кои беа третирани само со стрептозоцин, на крајот од испитувањето вредностите на вкупни протеини во урина за 24 часа во однос на базалните вредности беа зголемени за: 194%, а во групата која покрај Стрептозоцин примаше и простациклин ова зголемување изнесуваше 70%, што претставува сигнификантна разлика во однос на STZ групата (Сл. 5).

Уринарна екскреција на NAG (N-Acetyl-β-D-glucosaminidase):

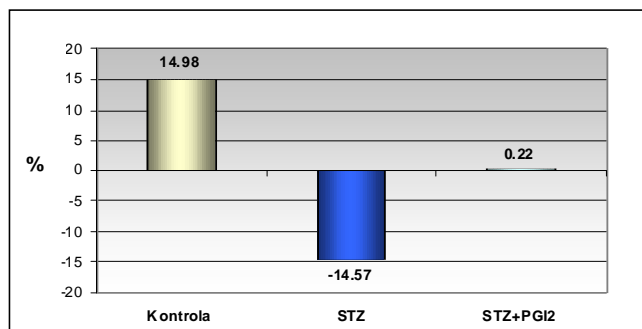
Уринарната екскреција на лизозомалниот ензим NAG се користеше како високо специфичен параметар и индикатор за реналните оштетувања индуцирани од Стрептозоцин, а воедно и за терапевтискиот ефект на простациклин.

После 4 недели од администрацијата на Стрептозоцин кај испитуваните животни, евидентно беше изразито зголемување на вредностите на NAG во урина, при што просечните вредности во STZ групата изнесуваа 17.13 ± 7.14 U/g/креатинин, односно 16.53 ± 7.85 U/g/креатинин кај PGI₂-групата. Ваквите резултати несомнено ги потврдуваат бубрежните оштетувања индуцирани со стрептозоцин, регистрирани со претходно опишаните параметри за процена на бубрежната функција кај испитуваните животни. На крајот од испитувањето, по 8 недели од администрацијата на Стрептозоцин, кај STZ групата вредностите на NAG беа уште повисоки и изнесуваа 29.01 ± 16.34 U/g/креатинин. За разлика од тоа, кај втората група животни, кои во тек на 4 недели примаа простациклин секој ден, беше регистрирано сигнификантно ($p < 0.01$) намалување на вредностите на NAG (5.32 ± 1.95 U/g/креатинин), иако истите беа се уште повисоки во однос на базалните вредности и контролната група (Сл. 6).

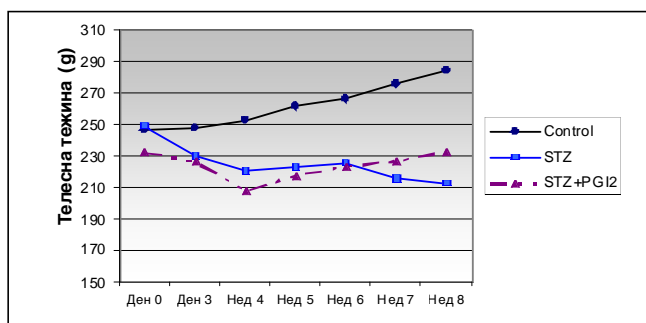
Процентуални изразено, во групата животни кои беа третирани само со стрептозоцин, на крајот од испитувањето вредностите на NAG во урина во однос на базалните вредности беа зголемени за повеќе од 20 пати, а во групата која покрај Стрептозоцин примаше и простациклин ова зголемување изнесуваше приближно 3.5 пати, што претставува високо сигнификантна разлика во однос на STZ групата (Сл. 7).



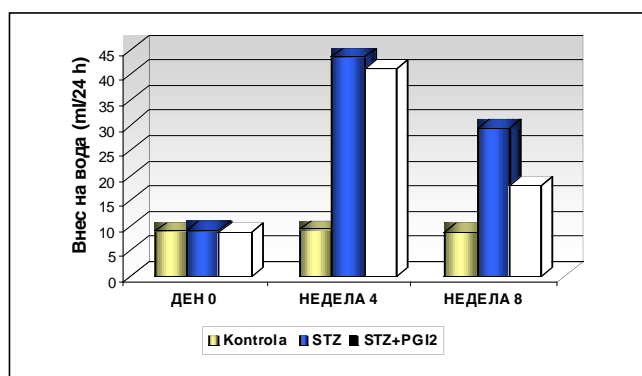
Сл. 7. Процентуално зголемување на вредноста на NAG во урина кај стаорците на крајот од испитувањето во однос на базалните вредности.



Сл. 9. Процентуално намалување/зголемување на телесната тежина по 8 недели во однос на базалните вредности



Сл. 8. Вредности на телесна тежина кај стаорците во текот на испитувањето (g)



Сл. 10. Количина на дневен внес на вода кај стаорците во текот на испитувањето (ml/24h)

Параметри за процена на општитата состојба

Една од карактеристиките на третманот со стрептозоцин, беше неговото влијание на општата состојба на испитуваните животни. Кај STZ групата, изразито манифестна беше лошата општа состојба, особено изразена преку прогресивен губиток на телесната тежина во текот на целото испитување.

На крајот од испитувањето кај STZ-групата просечната телесна тежина изнесуваше 212.73 74.44 g, што претставува пад за 14.57% во однос на базалните вредности. За разлика од тоа, кај PGI₂-групата, по периодот на изразит пад на телесната тежина првите 4 недели, кога не примаа терапија со простаглицин, по започнувањето на третманот со простаглицин, телесната тежина бележеше тренд на раст и постепено опоравување на животните, при што на крајот од испитувањето просечните вредности на телесната тежина изнесуваа 232.5 ± 49.73 g и беа рачиски идентични со базалните вредности, што претставува сигнификантна разлика во однос на STZ-групата (Сл. 8 и 9).

Дневен внес на вода

Експериментално индуцираниот дијабет и дијабетична нефропатија со Стрептозоцин последователно го зголеми и дневниот внес на вода при-

ближно за 4 пати по 4 недели (STZ = 43,71 ± 9.88 ml/24h; PGI₂ = 41,14 ± 12.02 ml/24h). Во понатамошниот тек од испитувањето, по 8 недели кај STZ-групата беше регистрирано само лесно намалување на вкупниот внес на вода (29.43 ± 5.80 ml/24h), додека кај PGI₂-групата, поради тераписките ефекти на простаглицин и подобрените симптоми на дијабетичка нефропатија, вкупниот внес на вода беше изразито намален и изнесуваше 18.21 ± 8.37 ml/24h, што исто така претставува сигнификантна разлика во однос на STZ-групата (Сл. 10).

Во однос на останатите субјективни параметри за процена на општата состојба на испитуваните животни, кај STZ-групата евидентна беше изразито намалена моторна активност, намален внес на храна и седација кај животните, при што овие симптоми и знаци уште повеќе прогредираа во текот на испитувањето, со влошување на општата состојба на испитуваните животни. За разлика од тоа, кај PGI₂-групата, по започнувањето на третманот со простаглицин, евидентно беше подобрувањето на општата состојба на испитуваните животни, изразено преку зголемена моторна активност, зголемен внес на храна и намалена седација.

Севкупните резултати од нашата студија потврдуваат дека простаглицинот, иако некомплетно, во голема мера ги редуцира симптомите на дијабетична нефропатија индуцирана со стрептозоцин кај стаорци и дека може да биде една од медикаментозните опции за третман на оваа компликација на дијабетот.

Иако етиопатогенезата на оваа компликација е мултифакторијална и за сега се уште не комплетно расветлена, се смета дека пореметувањето на модулаторната функција на ендотелиумот може да бидат еден од клучните и иницијални фактори во развојот на дијабетичните васкуларни компликации (1). Ендотелиалната дисфункција се карактеризира со редукција на факторите на релаксација, како што се простаглицинот, азотниот оксид и ендотелните деривирани хиперполаризирачките фактори и зголемување на факторите на контракција, како што се ендотелин-1, простаглицин PGH_2 и тромбоксан TXA_2 , кои претставуваат главни фактори во развојот на васкуларните заболувања (2).

Простаглицинот кој што се синтетизира во бубрежите е потентна вазоактивна супстанца за која се смета дека може да влијае поволно на компликациите на дијабетот како што се дијабетична нефропатија и ретинопатија, кај кои е познато дека се пропратени со абнормална продукција и метаболизам на простаглицини (3, 4).

Во испитувањата кај пациенти со дијабетичка нефропатија е најден дисбаланс помеѓу односот на 6-keto- $PGF1_{1a}$ (стабилен метаболит на PGI_2) и TXB_2 (стабилен метаболит на TXA_2) во урината во однос на здравите испитаници. Поради дисбалансот доаѓа до изразено стимулативно дејство на TXA_2 кое што се манифестира со забрзана тромбоцитна агрегација и вазоконстрикторно дејство што во бубрежите предизвикува намалување на крвниот проток и хиперагрегација во гломерулите што резултира со прогресија на дијабетичната нефропатија (9).

Простаглицинот го зголемува реналниот проток на крв и ја стимулира диурезата, натриурезата и калиурезата, а има мало влијание на гломеруларната филтрација.

Во нашата студија евидентни и сигнификанти беа подобрувањата на симптомите и знаците на бубрежните оштетувања односно дијабетичната нефропатија во групата стаорци кои примаа простаглицин. Простаглицин (PGI_2), сигнификанто ги намали претходно зголемените вредности на вкупните протеини во урина за 24 часа, како и вредностите на NAG во урина во споредба со групата која

примаше само стрептозоцин. Како може да се претпостави механизам на дејство на простаглицинот во однос на овие подобрувања може да се сметаат: неговите ефекти во однос на подобрувањето на хиперагрегацијата во реналната васкуларна мрежа, инхибицијата на создавање на микротромби во гломерулите, забрзувањето на реналниот проток и подобрување на хипоксијата во бубрежното ткиво преку инхибиција на тромбоцитната агрегација, индуцираната вазодилатација и подобрувањата во однос на деформираните еритроцити (10,11,12,13).

Како еден од можните механизми на дејство преку кој простаглицин делува поволно кај дијабетичната нефропатија во последно време се повеќе се истакнува неговото дејство во однос на ендотелин-1. Мошне интересни се наодите од неколку експериментални студии во однос на дејствата на PGI_2 на нивото на ендотелин-1, за кој се знае дека има значајна улога во прогресијата на дијабетичната нефропатија, со оглед на тоа дека кај дијабетичните пациенти со микроангиопатија е регистрирано сигнификантно зголемена продукција на нивото на ET-1. Во *In vitro* студијата на Bruce (14) е покажано дека простаглицинот сигнификантно ја инхибира продукцијата и секрецијата на ендотелин на култура од ендотелни клетки. Инхибиција на базалната секреција на ендотелин-1 за приближно 40% односно за 50% на серумски стимулираната секреција на ендотелин-1 со PGI_2 и PGE_2 најдена е и во студијата на Prins (15). Ваквите наоди сугерираат дека намалувањето на нивото на ендотелин-1 од страна на простаглицин може да биде еден од неговите главни механизми на дејство преку кој ја успорува прогресијата на дијабетичната нефропатија.

Заклучок

Микроваскуларните компликации, а пред се дијабетичната нефропатија, се едни од најтешките компликации на дијабетот, за кои се уште не постои специфична и доволно ефикасна терапија, а од кои во голема мера зависи и прогнозата на дијабетот кај овие пациенти.

Добиените резултати од нашата студија потврдуваат дека простаглицините, односно PGI_2 , може да претставуваат медикаментозна опција за третман на дијабетична нефропатија. Примената на простаглицин, иако не комплетно, во голема мера ги ублажи симптомите и ја успори прогресијата на дијабетична нефропатија експериментално индуцирана со стрептозоцин.

Литература:

1. F. Cosentino, M. Eto, P. De Paolis, B. van der Loo et al., *Circulation*, **107** (7), 1017-23 (2003)
2. J.R.Sowers, *Arch Intern Med.*, **158** (6), 617-21 (1998)
3. P.A. Craven, M.A. Caines, F.R. DeRubertis, *Metabolism.*, **36** (1), 95-103 (1987)
4. H. Masumura, S. Kunitada, K. Irie, S. Ashida, Y. Abe, *Eur J Pharmacol.*, **210** (2), 163-72 (1992)
5. E. Horak, S.M. Hopfer, F.W. Jr Sunderman, *Clin Chem.*, **27** (7), 1180-5 (1981)
6. A.K. Banes, S. Shaw, J. Jenkins, H. Redd et al., *Am J Physiol Renal Physiol.*, **286** (4), F653-9 (2004)
7. J. Klisic, V. Nief, L. Reyes, P.M. Ambuhl, *Nephron Physiol.*, **102** (2), p27-35 (2006)
8. M.M. Anwar, A.R. Meki, *Comp Biochem Physiol A Mol Integr Physiol.*, **135** (4), 539-47 (2003)
9. Y. Tajiri, T. Inoguchi, F. Umeda, H. Nawata, *Diabetes Res Clin Pract.*, **10** (3), 231-9 (1990)
10. T. Umetsu, T. Murata, S. Nishio, *Arzneimittelforschung.*, **39** (1), 68-73 (1989)
11. T. Akiba, M. Miyazaki, N. Toda, *Br J Pharmacol.*, **89** (4):703-11 (1986)
12. H. Yamaguchi, K. Nagata, T. Shimizu, A. Ishiman, K. Furukawa, *Blood Vessels*, **20**, 147-151 (1989)
13. C. Yokoyama, T. Yabuki, M. Shimonishi, M. Wada et al., *Circulation*, **106**, 2397-2403 (2002)
14. A.P. Bruce, H. Ren-Ming, N. Brunilda, P. Ali et al., *J Biol Chem.*, **269**, 11938-11944 (1995)
15. B.A. Prins, R.M. Hu, B. Nazario, A. Pedram et al., *J Biol Chem.*, **269** (16), 11938-44 (1994)

Summary**Effects of prostacyclin in treatment of diabetic nephropathy in rats**

Jasmina Trojachanec¹, Dimche Zafirov¹, Nikola Labachevski¹, Trajan Balkanov¹, Igor Kikerkov¹,
Valentina Kolovska², Svetlana Cekovska³, Stojmir Petrov¹

¹Department of Preclinical and Clinical Pharmacology and Toxicology, Medical Faculty; "Ss Cyril and Methodius", Skopje, R. Macedonia.

²Department of Clinical Biochemistry, Clinical Centre, Skopje, R. Macedonia.

³Department of Medical and Experimental Biochemistry, Medical Faculty; "Ss Cyril and Methodius", Skopje, R. Macedonia.

Key words: streptozocin, prostacyclin, diabetic nephropathy, rats

Microvascular complications, and primarily diabetic nephropathy, are one of the most severe diabetic complications, which largely influence on prognosis of diabetes in these patients. The etiopathogenesis of this complication is multifactorial one and it has still not been completely elucidated, but includes morphological, pathological-anatomic and biochemical metabolic disorders. It is considered that disorders of endothelial modular function might be critical and initial factor in the development of diabetic vascular complications. Based on pharmacodynamic effects of prostacyclin (PGI₂) and its analogues, it could be said that they may be useful in the treatment of diabetic nephropathy.

The main aim of this study was to assess the effects of prostacyclin (PGI₂) in the treatment of diabetic nephropathy that was experimentally induced with streptozocin.

Diabetes was induced in normotensive Wistar strain rats by single i.p. administration of streptozocin (STZ) and as a complication of diabetes and distinct signs and symptoms of diabetic nephropathy (proteinuria, increased serum level of urea and creatinine, polyuria, increased NAG activity in urine). Treatment with prostacyclin (p.o.) at dose of 0.1 mg/kg/b.w./daily during 4 weeks caused a significant reduction of the signs and symptoms of kidney failure as compared to control group of animals that were not given prostacyclin.

The results obtained have shown that prostacyclin may have an important role in treatment of diabetic nephropathy, experimentally induced with streptozocin.