

**THE ROLE OF NITRIC OXIDE, ANGIOTENSIN II AND
ENDOTHELIN ON RENAL FUNCTION AFTER
ISCHEMIA/REPERFUSION IN RATS**

UMARAT SRISAWAT

**A THESIS SUBMITTED IN PARTIAL FULFILLMENT
OF THE REQUIREMENTS FOR
THE DEGREE OF MASTER OF SCIENCE (PHYSIOLOGY)
FACULTY OF GRADUATE STUDIES
MAHIDOL UNIVERSITY
2003**

**ISBN 974-04-4005-3
COPYRIGHT OF MAHIDOL UNIVERSITY**

ผลของไนตริกออกไซด์, แอนจิโอเทนซิน II และเอนโดทีลินต่อการทำงานของไตในสภาวะไตขาดเลือดชั่วคราวในหนูแร้ท (THE ROLE OF NITRIC OXIDE, ANGIOTENSIN II AND ENDOTHELIN ON RENAL FUNCTION AFTER ISCHEMIA/REPERFUSION IN RATS)

อัมรัตน์ ศรีสวัสดิ์ 4336190 SCPS/M

วท.ม. (สรีรวิทยา)

คณะกรรมการควบคุมวิทยานิพนธ์: วรรณุช ฉัตรสุทธิพงษ์, Ph.D., ภาวินี ปิยะจตุรวัฒน์, Ph.D., สุรวัดน์ จริยาวัฒน์, Ph.D.

บทคัดย่อ

ในการวิจัยครั้งนี้ศึกษาบทบาทของไนตริกออกไซด์, แอนจิโอเทนซินII และเอนโดทีลินต่อการทำงานของไตในสภาวะไตขาดเลือดชั่วคราวและเพื่อค้นหาสารที่สามารถช่วยเร่งการฟื้นฟูการทำงานของไตภายใต้สภาวะดังกล่าว การทำให้เกิดภาวะไตขาดเลือดชั่วคราวทำได้โดยการใช้เชือกผูกเส้นเลือดแดงที่ไปเลี้ยงไตข้างซ้ายเป็นเวลา 20 นาที หลังจากนั้นจึงปล่อยให้เลือดไหลกลับสู่ไตอีกครั้ง ในการวิจัยนี้หนูได้รับสารต่างๆ ได้แก่ แอลอิจินิน(สารตั้งต้นในการสังเคราะห์ไนตริกออกไซด์), แอลเอ็นเอเอ็มอี(สารยับยั้งการสร้างไนตริกออกไซด์), โซเดียมไนโตรพรัสไซด์(สารที่ให้ผลในการขยายเส้นเลือดคล้ายกับผลของไนตริกออกไซด์), โลซาแทน(สารยับยั้งการทำงานของแอนจิโอเทนซินII), แคบโดพริว(สารยับยั้งการสร้างแอนจิโอเทนซินII), และบีคิว-123(สารยับยั้งการทำงานของเอนโดทีลิน) ผลการศึกษาพบว่า หลังเกิดภาวะไต(ข้างซ้าย)ขาดเลือดชั่วคราว อัตราการกรองและอัตราการไหลของเลือดไปยังไตลดลง 30% และ 38% ตามลำดับ ในขณะที่ความต้านทานการไหลของเลือดไปยังไตเพิ่มขึ้น 6 เท่าในระยะเวลา 20 นาทีแรกหลังจากปล่อยให้เลือดไหลสู่ไต ทั้งยังพบว่าการขับปัสสาวะและการขับโซเดียมและโปแทสเซียมมีค่าเพิ่มขึ้นประมาณ 5,3.5 และ 1.3 เท่าตามลำดับ ในหนูกลุ่มที่ไม่ได้ฉีดสารใดๆ ความผิดปกติของการทำงานของไตที่กล่าวมาข้างต้นมีแนวโน้มกลับคืนสู่สภาวะปกติเล็กน้อยหลังจากที่ปล่อยให้เลือดไหลเข้าสู่ไต ส่วนหนูกลุ่มที่ได้รับแอลอิจินิน, แอลเอ็นเอเอ็มอี หรือโซเดียมไนโตรพรัสไซด์ ที่ฉีดให้ก่อนเกิดภาวะไตขาดเลือด ไม่ได้ช่วยป้องกันการสูญเสียการทำงานของไตเมื่อเทียบกับกลุ่มที่ไม่ได้รับยาใดๆ ในขณะที่หนูกลุ่มที่ได้รับแคบโดพริวก่อนเกิดภาวะไตขาดเลือดสามารถป้องกันการเปลี่ยนแปลงการทำงานของไตภายหลังภาวะไตขาดเลือดชั่วคราวได้ดี นอกจากนี้ แคบโดพริว, บีคิว-123 หรือโซเดียมไนโตรพรัสไซด์ เมื่อให้หลังจากเกิดภาวะไตขาดเลือด หรือการฉีดโลซาแทนขณะเริ่มทำการผูกเส้นเลือด ก็สามารถช่วยให้การทำงานของไตฟื้นคืนสู่ปกติได้ดีเช่นกัน การตรวจสอบทางพยาธิวิทยาของเนื้อเยื่อไต มีการเปลี่ยนแปลงของเนื้อเยื่อไตข้างซ้ายภายหลังเกิดภาวะไตขาดเลือดชั่วคราว ซึ่งการเปลี่ยนแปลงนี้พบมากในหนูกลุ่มที่ได้รับแอลอิจินินหรือแอลเอ็นเอเอ็มอี แต่พบน้อยในกลุ่มที่ได้รับโลซาแทน, แคบโดพริวหรือบีคิว-123 ในการทดลองนี้พบว่าการทำงานของเอนไซม์โซเดียม-โปแทสเซียมเอทีพีเอสลดลงในหนูกลุ่มที่ได้รับแอลอิจินินหรือแอลเอ็นเอเอ็มอีเท่านั้น ผลการวิจัยนี้สามารถสรุปได้ว่าการเปลี่ยนแปลงการทำงานของไตภายหลังเกิดภาวะไตขาดเลือดชั่วคราวเป็นผลมาจากการที่ไนตริกออกไซด์ที่สร้างในร่างกายหนูไม่สามารถออกฤทธิ์ได้และเกิดจากการเพิ่มขึ้นของสารที่ทำให้เส้นเลือดหดตัวได้แก่แอนจิโอเทนซินII และเอนโดทีลิน และจากการทดลองพบว่า โลซาแทนมีประสิทธิภาพมากที่สุดที่น่าจะนำไปใช้เป็นยาป้องกันหรือรักษาความผิดปกติของการทำงานของไตในสภาวะไตขาดเลือดชั่วคราวในคนต่อไป

THE ROLE OF NITRIC OXIDE, ANGIOTENSIN II, AND ENDOTHELIN ON RENAL FUNCTION AFTER ISCHEMIA/REPERFUSION IN RATS.

UMARAT SRISAWAT 4336190 SCPS/M

M.Sc. (PHYSIOLOGY)

THESIS ADVISOR : VARANUJ CHATSUDTHIPONG, Ph.D., PAWINEE PIYACHATURAWAT, Ph.D., SURAWAT JARIYAWAT, Ph.D.

ABSTRACT

In this study, I investigated the role of nitric oxide, angiotensin II, and endothelin on renal function after ischemia/reperfusion, and identified agents that may enhance the recovery of renal function. The experiments were performed on adult male Wistar rats. Renal hemodynamics and handling of water and electrolytes were determined using clearance techniques before and after ischemia induced by 20 minutes of renal artery occlusion. The changes in metabolized forms of nitric oxide in urinary excretion and blood plasma under various conditions were measured as the indicator of nitric oxide activity. The $\text{Na}^+\text{-K}^+$ ATPase activity in renal cortical suspension and the histological alterations were evaluated in ischemic and nonischemic kidneys. The result showed that in ischemic kidneys, the glomerular filtration rate and renal blood flow decreased by 30% and 38%, respectively, whereas the renal vascular resistance increased sixfold in the first reflow period. Urine output, sodium excretion and potassium excretion increased 5-, 3.5- and 1.3-fold, respectively. Without treatment, these indicators of kidney function slightly improved after reperfusion. Infusion of L-arginine, N^{G} -nitro-L-arginine-methyl ester, and sodium nitroprusside before ischemic induction had no effect. Pretreatment with Captopril prevented the ischemia/reperfusion-induced changes in renal function mentioned above. Similar preventive effects were observed in rats post-treated with Captopril, BQ-123 (endothelin type A receptor antagonist), or sodium nitroprusside, or treated with Losartan (angiotensin II type 1 receptor antagonist) when ischemic induction started. With increase in metabolized forms of nitric oxide in urinary excretion there was a decrease in the kidney's ability to reabsorb water and electrolytes and also a decrease in renal hemodynamics after ischemia/reperfusion injury. Histological examination of the kidneys showed minimal morphological changes in the rats with Losartan, Captopril, and BQ-123 treatments when compared with other groups. Lesions were most prominent in the N^{G} -nitro-L-arginine-methyl ester and L-arginine pretreatment groups. The $\text{Na}^+\text{-K}^+$ ATPase activity of ischemic kidneys was the same as in the control group except for the L-arginine and N^{G} -nitro-L-arginine-methyl ester pretreated groups, which showed the reduction of this enzyme activity. These results suggest that the changes in renal function after ischemia/reperfusion injury were partly due to a decrease in endogenous nitric oxide activity and increases in angiotensin II and endothelin activities. This study also suggests that Losartan has the most potential therapeutic use in the prevention of post-ischemic changes in renal function.

**KEY WORDS: ISCHEMIA/REPERFUSION / RENAL FUNCTION /
NITRIC OXIDE / ANGIOTENSIN II / ENDOTHELIN**

235 P. ISBN 974-04-4005-3