

<sup>1</sup>Katedra i Klinika Nefrologii, Nadciśnienia Tętniczego i Chorób Wewnętrznych, Uniwersytet Mikołaja Kopernika w Toruniu, Collegium Medicum im. L. Rydygiera w Bydgoszczy

<sup>2</sup>Katedra i Zakład Patomorfologii Klinicznej, Uniwersytet Mikołaja Kopernika w Toruniu, Collegium Medicum im. L. Rydygiera w Bydgoszczy

# Natriureza ciśnieniowa — udział śródmiąższu nerki w regulacji ciśnienia tętniczego

## A pressure natriuresis — participation of renal interstitium in blood pressure regulation

### Summary

The relationship between kidney function, its diseases and blood pressure was a subject of number of extensive studies. The aim of this article was the attempt at completing the knowledge about renal interstitium. Renal interstitium is a three-dimensional complex structure divided into cortical and medullar part. It serves as an environment for intrarenal blood vessels and tubules and therefore it is known as a key coordinating element.

The elevated interstitium volume in the medullar part has an impact on many kidney functions, like natriuresis and is responsible for blood pressure regulation. The link between blood pressure and the amount of excreted sodium in a time unit is known as a pressure natriuresis. It plays a role in blood pressure regulation. On the other hand there is the autoregulation of kidney blood flow and the stability of glomerular filtration rate even at the face of variable blood pressure values. The authors try to explain the cooperation of these two separate mechanisms.

The experimental data show that different areas of intrarenal vessels act in distinct way. The cortical blood flow is much more under the autoregulation control mechanism than the medullar part. The elevated blood flow is observed in areas of decreased flow (the recruitment of flow), so even small and short-term blood pressure changes affect natriuresis, which determines the short and long-term blood pressure regulation.

The partial oxygen pressure which is several times lower in the internal medullar part, plays the crucial role in microcirculation regulation. Even small hypoxia may affect and destroy these kidney structures. The nitric oxide plays an important role in microcirculation regulation also. There are experimental data suggesting that nitric oxide depletion is responsible for renal hypoperfusion and promotion of inflammatory response which has effects in microcirculation dysfunction and sodium-sensitivity. Uric acid is another factor which causes hypertension and organ damage, promotes inflammation process in sodium-sensitive kidneys. The increased fructose consumption is one of the most important reasons of hyperuricemia.

**key words:** pressure natriuresis, renal interstitium, blood pressure regulation, hyperuricemia, fructose

*Arterial Hypertension 2011, vol. 15, no 3, pages 143–154.*

Celem artykułu nie jest przedstawienie związku pomiędzy czynnością nerek oraz znaczenia chorób nerek w regulacji i patogenezie nadciśnienia tętniczego. Zagadnienie to było przedmiotem licznych i obszernych opracowań [1–3]. Niniejsza praca jest próbą opisaną i uzupełnienia wiedzy na ten temat na podstawie nowych faktów.

Przedstawiając zagadnienie zależności pomiędzy ciśnieniem tętniczym a czynnością śródmiąższu nerki, należy na wstępie określić, co należy rozumieć pod pojęciem śródmiąższu nerki. Mówiąc o śródmiąższu nerki należy spojrzeć na jej przestrzenną, trójwymiarową budowę, a nie na powszechnie przedstawianą postać uproszczoną — schemat dwuwymiarowy. W tym ujęciu śródmiąższ stanowi część miąższu nerki, który wypełnia przestrzeń między

Adres do korespondencji: prof. dr hab. n. med. Jacek Manitius  
Katedra i Klinika Nefrologii, Nadciśnienia Tętniczego  
i Chorób Wewnętrznych, Szpital Uniwersytecki nr 1 im. A. Jurasza  
ul. Skłodowskiej-Curie 9  
85-094 Bydgoszcz; tel./faks: (052) 585-40-30  
e-mail: nerka@nerka.cpro.pl

 Copyright © 2011 Via Medica, ISSN 1428-5851

naczyniami wewnątrznerkowymi i cewkami. Z pewnym uproszczeniem można przyjąć, że zarówno naczynia wewnątrznerkowe i towarzyszące im cewki są zanurzone w środowisku składającym się z elementów morfotycznych i substancji międzykomórkowej. Ze względu na swoje położenie śródmiąższ, z punktu widzenia czynnościowego, stanowi środowisko, w którym dochodzi do wzajemnego oddziaływania pomiędzy naczyniami i cewkami nerkowymi. Ponadto elementy wchodzące w skład śródmiąższu mogą modyfikować czynność zarówno naczyń tam się znajdujących, jak również cewek. W związku z tym omawiana część struktury miąższu stanowi kluczowy element koordynujący czynność naczyń i cewek, biorąc w tym równocześnie aktywny udział. Stąd też coraz częściej, uwzględniając przedstawioną rolę tej części nerki, używa się określenia przedziału cewkowo-śródmiąższowego (*tubulo-interstitial compartment*) [4, 5]. Określenie to jednoznacznie podkreśla wzajemny związek morfologiczny i czynnościowy oraz wynikające z tego następstwa dla czynności nerek. Z punktu widzenia zarówno morfologicznego, jak i czynnościowego śródmiąższ należy podzielić na część korową i rdzeniową, przy czym objętość jego wzrasta od kory nerki do jej rdzenia. O ile w korze nerki śródmiąższ stanowi około 7–9% jej objętości, to w wewnętrznej części rdzenia wartość udziału śródmiąższu dochodzi do 30–40% objętości [4].

Zwiększony udział objętości śródmiąższu w części rdzeniowej w porównaniu z korą wskazuje na jego znaczący udział w regulacji szeregu procesów związanych z funkcją nerek, w tym również regulacji wydalania sodu. Przedstawiając w dalszej części pracy znaczenie śródmiąższu w regulacji wydalania sodu oraz regulacji ciśnienia tętniczego, omawiane będą te procesy, które zachodzą w rdzeniowej części śródmiąższu. Takie ujęcie tematu wynika z analizy badań wskazujących na istotny udział czynnościowy tej części śródmiąższu w regulacji wydalania sodu w procesie natriurezy ciśnieniowej. Ten ostatni proces odpowiedzialny jest za długoterminową regulację ciśnienia tętniczego, u podstaw którego leży regulacja objętości płynów wewnątrznaczyniowych. Nie można jednak ignorować znaczenia śródmiąższu części korowej nerki, jako że wiele danych sugeruje, że również i ta część miąższu nerki może regulować gospodarkę sodową ustroju [6, 7].

Do badań należących już do klasyki w zakresie udziału sodu i objętości płynów wewnątrznaczyniowych w patogenezie nadciśnienia tętniczego należałoby zaliczyć badania dotyczące sodowrażliwości ciśnienia tętniczego oraz nerkowych mechanizmów regulujących objętość płynów pozakomórkowych, a tym samym decydujących o wielkości ciśnienia tętniczego [8, 9].

Badania dotyczące sodowrażliwości wykazały, że pod względem jakościowym zwiększenie podaży sodu z pokarmem prowadzi do wzrostu ciśnienia tętniczego, niezależnie od tego czy dotyczy to osoby z prawidłowym ciśnieniem, czy też z wcześniej rozpoznany nadciśnieniem tętniczym. Jednakże w tych samych badaniach zauważono, że względny wzrost wartości ciśnienia tętniczego w stosunku do wielkości ciśnienia przed zwiększeniem podaży sodu jest u poszczególnych osób odmienny. Mimo że wyższy przyrost ciśnienia tętniczego obserwowano wśród osób z wcześniej rozpoznany nadciśnieniem, to również u osób z prawidłowym ciśnieniem wzrost ciśnienia tętniczego był różny, mimo przyjęcia tej samej ilości sodu [8]. Obserwacje te były impulsem do kontynuowania badań nad sodowrażliwością ciśnienia tętniczego. Jedną z prób wytłumaczenia zmiennej osobniczo odpowiedzi ciśnienia tętniczego na zmianę podaży sodu było wykazanie udziału nerek w regulacji wydalania sodu, objętości płynów wewnątrznaczyniowych, a tym samym wielkości ciśnienia tętniczego. Zależność pomiędzy wielkością ciśnienia tętniczego a ilością wydalonego sodu w danej jednostce czasu określono mianem natriurezy ciśnieniowej [9]. W tym ujęciu wzrost ciśnienia tętniczego byłby mechanizmem kompensującym wzrost objętości płynów wewnątrznaczyniowych, czyli przywracającym homeostazę, która została zaburzona w następstwie spożywania pokarmów zawierających nadmiar jonów sodowych w porównaniu z codzienną podażą pokarmów zawierających jony sodu. W związku z tym zdolność nerki, wyrażająca się ilością wydalania nagromadzonego wcześniej w ustroju sodu pod wpływem wzrostu ciśnienia tętniczego, odgrywa kluczową rolę w przywróceniu zaburzonej homeostazy. Zjawisko to zostało opisane blisko 40 lat temu jako natriureza ciśnieniowa i stanowi jeden z kanonów obecnej wiedzy dotyczącej roli nerek w regulacji ciśnienia tętniczego oraz w patogenezie nadciśnienia tętniczego [9]. Z drugiej jednak strony ta koncepcja stoi w sprzeczności ze znanym od wielu lat zjawiskiem, jakim jest autoregulacja przepływu krwi przez nerki [10]. Podobnie jak w przypadku niektórych narządów (np. ośrodkowy układ nerwowy), autoregulacja przepływu krwi przez nerki wyraża się zachowaniem stałego przepływu krwi i filtracji kłębuszkowej przy znacznej zmienności ciśnienia tętniczego. Ta właściwość autoregulacji przepływu krwi jest wynikiem działania szeregu mechanizmów ogólnoustrojowych. Również sama nerka, jako izolowany narząd, posiada zdolności autoregulacyjne [11]. Przykładu klinicznego wskazującego na to, że izolowana nerka człowieka posiada właściwości autoregulacyjne dostarczyły obserwacje poczynio-

ne u osób z przeszczepioną nerką. Stwierdzono bowiem, że przeszczepienie nerki od dawców, którzy sami lub ich krewni chorowali na nadciśnienie, powodowało u biorców tych nerek częstsze występowanie nadciśnienia tętniczego [12].

Uwzględniając wymienione elementy odpowiedzialne za regulację ciśnienia tętniczego, wydaje się trudne połączenie dwóch, wydawałoby się sprzecznych mechanizmów, jakim z jednej strony jest natriureza ciśnieniowa z drugiej zaś zjawisko autoregulacji przepływu krwi przez nerki. Jednak bardziej zaawansowane badania na zwierzętach pozwoliły w znacznej mierze pogodzić te dwa z pozoru wzajemnie wykluczające się mechanizmy: autoregulację i diurezę ciśnieniową. Okazało się bowiem, że w części wewnątrznerkowego łożyska naczyniowego nie dochodzi do wcześniej opisanego zjawiska autoregulacji lub proces autoregulacji odbywa się w zakresie innych wartości ciśnienia tętniczego niż w pozostałej części narządu [13, 14]. Wyrazem tego jest wzrost natriurezy zachodzący proporcjonalnie do wzrostu ciśnienia perfuzyjnego nerek przy równocześnie niezmienionym przepływie krwi przez nerki i niezmienionej filtracji kłębuszkowej [13, 15, 16]. Na podstawie tych badań należy przyjąć, że pod wpływem zmian ciśnienia tętniczego (ciśnienia perfuzyjnego nerek) poszczególne obszary krążenia wewnątrznerkowego zachowują się odmiennie. W obrębie kory przepływ krwi podlega w zdecydowanie większym stopniu mechanizmom autoregulacyjnym niż w części rdzeniowej nerki. Poza tym, proporcjonalnie do wzrostu ciśnienia tętniczego zwiększa się nie tylko ilość krwi przepływającej przez poszczególne naczynia rdzenia, ale także obserwuje się pojawienie przepływu krwi w naczyniach, w których wcześniej przepływ krwi był znikomy (*recruitment of flow*) [13]. Między innymi dzięki zwiększeniu przepływu krwi przez naczynia, w których wcześniej przepływ krwi był znikomy nawet niewielkie, krótko trwające zmiany ciśnienia tętniczego wpływają na wielkość natriurezy [17, 18]. W tym ujęciu natriureza ciśnieniowa jawi się dodatkowo jako mechanizm odpowiedzialny za krótkotrwałą regulację ciśnienia tętniczego, co jak się wydawało było przede wszystkim wyłączną domeną zarezerwowaną dla układu adrenergicznego czy też renina–angiotensyna–aldosteron. Dlatego też należy przyjąć, że natriureza ciśnieniowa stanowi element zarówno krótko- jak i długoterminowej regulacji ciśnienia tętniczego.

Odnośnie wszystkich wcześniej przytoczonych danych, jak i dalszych rozważań, które są przedmiotem niniejszej pracy należy wyraźnie podkreślić, że są one oparte wyłącznie na badaniach przeprowadzonych na zwierzętach, niekiedy w bardzo różniących się warun-

kach eksperymentalnych. Stąd też nie należy na ich podstawie bezkrytycznie wyciągać wniosków w stosunku do procesów odpowiedzialnych za regulację ciśnienia tętniczego u ludzi. Jednak na ich podstawie można w przybliżeniu ustalić szereg mechanizmów uwikłanych w patogenezę nadciśnienia tętniczego u ludzi.

Z przeprowadzonych do tej pory rozważań wynika, że zmiany hemodynamiczne jakie zachodzą w naczyniach w obrębie rdzenia pod wpływem zmian ciśnienia perfuzyjnego nerki decydują o wielkości natriurezy ciśnieniowej. Naczynia, o których mowa należą do mikrokrążenia rdzenia nerki, a swój początek biorą z naczyń odprowadzających kłębuszków nefronów przyrdzeniowych, dając w ten sposób początek naczyniom prostym rzekomym. Naczynia wywodzące się z naczyń odprowadzających kłębuszka pod względem ilościowym przeważają w stosunku do naczyń prostych prawdziwych, których początek wywodzi się bezpośrednio z tętnicy międzypłacikowej [19, 20]. Mimo wielu badań trudno jednoznacznie określić, jaki jest udział populacji poszczególnych naczyń prostych — prawdziwych i rzekomych — w procesie natriurezy ciśnieniowej. Wydaje się jednak, że zarówno naczynia proste prawdziwe, jak i rzekome mają swój udział w tym procesie [13, 14, 21].

Naczynia proste prawdziwe i rzekome po przejściu granicy pomiędzy korą a rdzeniem przebiegają w pęczkach naczyniowych, zmierzając w kierunku brodawki nerkowej. Przy czym budowa rdzenia zarówno pod względem morfologicznym i czynnościowym stanowi strukturę bardzo zróżnicowaną. Na przekroju poprzecznym, pod korą nerki, znajduje warstwa zewnętrzna rdzenia, która przechodzi w warstwę wewnętrzną. Natomiast sama warstwa zewnętrzna rdzenia dzieli się na część zewnętrzną i wewnętrzną. Dalszy przebieg architektury mikrokrążenia można porównać do delty rzeki, której główne koryto, pęczek naczyniowy, bierze swój początek na granicy pomiędzy korą a rdzeniem, natomiast w dalszych odcinkach od naczyń pęczka na różnej głębokości rdzenia odchodzą drobniejsze naczynia [14]. Od naczyń prostych biegnących w obwodowej części pęczka naczyniowego na wysokości części wewnętrznej zewnętrznej warstwy rdzenia odchodzą drobne naczynia, dając początek splotom naczyniowym, otaczające część grubą ramienia pętli Henlego, które następnie przechodzą w naczynia proste wstępujące, zmierzające bezpośrednio do kory. W tej części nefronu jest reabsorbowane około 30% filtrowanego ładunku sodu, wysokoenergetycznego procesu zużywającego znaczną część tlenu dostarczanego do rdzenia nerki. W wyniku tego, między innymi głębiej położone warstwy rdzenia cierpią na względny niedobór tlenu.

Z kolei naczynia proste zstępujące wywodzące się z centralnej części pęczka naczyniowego zmierzają do brodawki nerkowej. W warstwie wewnętrznej rdzenia dają początek naczyniom prostym wstępującym, które podążają w pęczku naczyniowym (w bliskim sąsiedztwie naczyń zstępujących) w kierunku kory nerek, tworząc wymiennik przeciwprądowy [22, 23]. Przedstawiona w bardzo ogólnym zarysie organizacja mikrokrążenia nerki, która ma strukturę przestrzenną, trójwymiarową, wskazuje na to, że zmiana oporu naczyń prostych zstępujących może mieć nie tylko wpływ na wielkość przepływu krwi w całym rdzeniu nerki, ale również w poszczególnych jego częściach [14, 23]. Zwiększenie oporu naczyń w części środkowej pęczka naczyniowego, w którym przebiegają naczynia doprowadzające krew do wewnętrznej warstwy rdzenia, spowoduje zmniejszenie przepływu w tej części nerki na korzyść zwiększonego przepływu krwi w pęczkach naczyniowych znajdujących się w zewnętrznej warstwie rdzenia. Zmiany przepływu, a właściwie jego dystrybucja, w przypadku gdy zwiększy się opór w naczyniach zstępujących położonych na obwodzie pęczka naczyniowego, będą odmienne. Wówczas dojdzie do zmniejszenia przepływu krwi do spłotów naczyniowych znajdujących się w obrębie warstwy zewnętrznej rdzenia na korzyść głębiej położonych części rdzenia, czyli jego warstwy wewnętrznej [14].

Omawiając czynność mikrokrążenia i jego regulację w rdzeniu nerki, należy wziąć pod uwagę, że ciśnienie parcjalne tlenu w wewnętrznej warstwie rdzenia jest 5–7 razy niższe niż w korze [10, 24, 25]. Spowodowane to jest wieloma czynnikami, przy czym do najistotniejszych należą: a) stosunkowo mały przepływ krwi przez rdzeń, wynoszący około 10% całego przepływu przez narząd; b) dyfuzja tlenu odbywająca się pomiędzy naczyniami prostymi zstępującymi a wstępującymi w obrębie pęczka naczyniowego, w następstwie czego znaczna część tlenu dostarczana z krwią powraca do kory z pominięciem rdzenia; c) znaczne zużycie tlenu wykorzystywane w trakcie reabsorpcji sodu w grubościennnej części ramienia wstępującego pętli Henlego [25, 26]. Przedstawienie w bardzo ogólnym zarysie udziału poszczególnych mechanizmów w regulacji prężności tlenu w rdzeniu miało przede wszystkim na celu wykazanie, że jego ciśnienie w warunkach fizjologicznych zależy od zachowanej równowagi pomiędzy jego podażą a zużyciem. Zważywszy, że w warunkach fizjologicznych ciśnienie tlenu w rdzeniu jest niezwykle niskie, nawet niewielkiego stopnia zaburzenia w jego dostarczaniu (wynikające ze zmniejszonego przepływu krwi) czy też ze zwiększonego jego zapotrzebowania wynikającego ze wzmożonych

procesów metabolicznych mogą doprowadzić do hipoksji i nieodwracalnego uszkodzenia śródmiąszku. W wyniku nawet przejściowej hipoksji, uszkodzenie śródmiąszku zarówno jego elementów morfotycznych, jak i substancji międzykomórkowej, pociąga za sobą pogorszenie funkcji pozostałych struktur (np. naczyń, cewek) znajdujących się w bezpośrednim sąsiedztwie strefy uszkodzenia. Podsumowując wspomniane wcześniej zjawiska, hipoksja jest sprawcą zmian jakościowych i ilościowych w środowisku, w którym dotychczasowe procesy fizjologiczne mogą ulec daleko idącym zmianom. Z drugiej strony, oceniając z punktu widzenia dynamicznego, procesy zachodzące w śródmiąszku można opisać jako nieustającą walkę o tlen. Z jednej strony następują ciągle zmiany hemodynamiczne w mikrokrążeniu, z drugiej szeroko rozumiane przemiany energetyczne w obrębie rdzenia nerki. Badania ostatnich lat wykazały, że w obrębie śródmiąszku nerek jest produkowanych wiele związków, które odgrywają zasadniczą rolę w utrzymaniu równowagi pomiędzy ilością dostarczanego tlenu a jego zużyciem. Dzięki precyzyjnej regulacji ich syntezy i degradacji zachowane jest względnie stałe ciśnienie parcjalne tlenu na różnych głębokościach rdzenia nerki. Każda z wymienionych poniżej grup związków poprzez swoje działanie powoduje z jednej strony zwiększenie przepływu krwi w mikrokrążeniu, z drugiej zaś hamuje reabsorpcję sodu w ramieniu wstępującym pętli Henlego, a tym samym zmniejsza zużycie tlenu w tym wysokoenergetycznym procesie. Do najlepiej przebadanych związków, których obecność w rdzeniu pozwala zachować względną równowagę pomiędzy podażą a zużyciem tlenu, należą: prostaglandyny, adenozyne i tlenek azotu (NO). Prostaglandyny, jak wykazały badania, są syntetyzowane przez komórki śródmiąszku przez cyklooksygenazę COX-2. Posiadają właściwości naczyniorozszerzające w stosunku do naczyń prostych zstępujących, jak również hamują reabsorpcję jonów chlorkowych w ramieniu wstępującym, tym samym zwiększając natriurezę [27–29]. Adenozyne, której produkcja wzrasta w warunkach hipoksji, podobnie do prostaglandyn posiada zarówno właściwości naczyniorozszerzające w stosunku do mikrokrążenia w obrębie rdzenia nerki, jak również hamuje reabsorpcję sodu w ramieniu wstępującym [30]. Wśród wymienionych związków działających parakrynnie, których efektem działania jest utrzymanie stałej prężności tlenu w śródmiąszku nerki, podobną rolę pełni NO [31, 32]. W nawiązaniu do przytoczonych danych należy przyjąć, że ryzyko uszkodzenia śródmiąszku w przebiegu hipoksji wzrasta z chwilą zadziałania czynników zmieniających lokalne stężenie, na przykład NO lub ade-

nozyny. Mogą być to zarówno czynniki zaliczane do jatrogennych (np. leki) czy też endogennych związków biologicznie aktywnych (np. noradrenalina, angiotensyna II), które spełniają ważne funkcje w regulacji czynności życiowych organizmu. Jednak w pewnych sytuacjach ich nadmiar lub niedobór może zmienić stężenie w rdzeniu nerki któregośkolwiek z wymienionych wcześniej związków, zapewniających względnie stałe ciśnienie parcjalne tlenu. Podejmując temat sodowrażliwości i natriurezy ciśnieniowej, należy zauważyć, że nawet stosunkowo krótki epizod hipoksji może mieć odległe skutki, jakim jest rozwój nadciśnienia tętniczego [33, 34].

Związek pomiędzy natriurezą ciśnieniową a czynnością naczyń mikrokrążenia rdzenia był przedmiotem licznych badań. Jedną z teorii tłumaczących związek pomiędzy natriurezą ciśnieniową a zmianami zachodzącymi w obrębie mikrokrążenia jest występowanie wcześniej omawianego zjawiska *recruitment of flow*, czyli zwiększonego napływu krwi do naczyń mikrokrążenia pod wpływem zwiększonego ciśnienia perfuzyjnego nerek będącego następstwem wzrostu systemowego ciśnienia tętniczego. W omawianym przypadku zwiększony napływ krwi dotyczy tej części mikrokrążenia, w której wcześniej przepływ krwi był stosunkowo niewielki lub nieobecny, w wyniku czego dochodzi do zwiększonego całkowitego przepływu krwi przez rdzeń nerek [13]. Zważywszy, że proces autoregulacji przepływu krwi w rdzeniu jest stosunkowo słabo wyrażony, czy wręcz znikomy, zmiany ciśnienia systemowego, a tym samym perfuzyjnego nerki, spowodują nie tylko zwiększenie przepływu krwi w rdzeniu nerki, ale również spowodują wzrost ciśnienia hydrostatycznego w naczyniach prostych zstępujących [13, 35]. Wzrost ciśnienia hydrostatycznego w naczyniach prostych, przewyższającego w danym momencie ciśnienie onkotyczne w nich panujące, powoduje zwiększone przechodzenie wody ze światła naczyń do śródmiąszku nerki. W następstwie czego dochodzi do wzrostu jego objętości i panującego tam ciśnienia hydrostatycznego. Pociąga to za sobą wzrost natriurezy i ilości wydalanej wody w wyniku zmniejszenia reabsorpcji sodu w cewkach proksymalnych i pętli Henlego nefronów przyrdzeniowych [36–38]. Zwiększenie ciśnienia hydrostatycznego wydaje się niezwykle efektywnym mechanizmem regulującym wydalanie sodu, ponieważ nawet niewielki wzrost ciśnienia hydrostatycznego w obrębie śródmiąszku o 5–6 mm Hg powoduje znaczną natriurezę [39]. Dodatkowym dowodem wskazującym na związek pomiędzy wzrostem ciśnienia hydrostatycznego panującego w śródmiąszku a natriurezą były badania, w których uzyskano spadek wydalanego sodu poprzez

pozbawienie nerki otaczającej ją torebki włóknistej, a tym samym zmniejszenia panującego wewnątrz nerki ciśnienia [40].

Dla dalszych rozważań na temat mechanizmów biorących udział we wspomnianym zjawisku natriurezy ciśnieniowej niezbędne będzie przedstawienie w ogólnym zarysie procesów regulujących reabsorpcję sodu w nefronie. Dla potrzeb niniejszej pracy proces ten należałoby rozpatrywać w dwóch etapach. Pierwszy związany jest z transportem jonu ze światła cewek do przestrzeni śródmiąszku zajmującego przestrzeń pomiędzy cewkami a mikrokrążeniem rdzenia. Drugi natomiast odpowiedzialny jest za transport ze śródmiąszku do naczyń mikrokrążenia, tworzącego sieć naczyń okołocewkowych.

Transport sodu do przestrzeni śródmiąszku, odbywa się dwiema drogami. Jedna prowadzi przez komórki nabłonka wyściełającego światło cewek. Biorą w nim udział białka transportujące oraz zaangażowane są procesy wysokoenergetyczne zużywające tlen (transport transepitelialny, aktywny). Druga droga przez tak zwane połączenia ścisłe odbywa się pomiędzy sąsiadującymi komórkami nabłonka cewek. Jest to transport bierny, paracelularny, a siłą napędową przemieszczania się sodu tą drogą jest gradient elektrochemiczny, wytworzony dzięki wspomnianemu wcześniej transportowi aktywnemu. Reabsorpcja sodu, niezależnie od mechanizmu odpowiedzialnego za ten proces, zwiększa ciśnienie osmotyczne płynu śródmiąszku, co pociąga za sobą reabsorpcję wody. Stamtąd zreabsorbowany sód i woda za pośrednictwem naczyń mikrokrążenia wraca do układu krążenia [41]. Stąd też utrzymanie objętości śródmiąszku w danym obszarze oraz panującego tam ciśnienia hydrostatycznego jest wypadkową dwóch przeciwstawnych, ale zarazem wzajemnie uzupełniających się procesów: reabsorpcji cewkowej płynu i jego usuwania drogą mikrokrążenia [42].

Omówione wcześniej zjawiska związku pomiędzy wzrostem ciśnienia perfuzyjnego nerki a zjawiskiem natriurezy ciśnieniowej można wytłumaczyć na podstawie przytoczonych powyżej faktów. Wzrost ciśnienia hydrostatycznego w śródmiąszku spowodowany wysokim ciśnieniem perfuzyjnym nerki zmniejsza bierną (paracelularną) reabsorpcję cewkową sodu w cewce proksymalnej nefronów położonych przyrdzeniowo. Spowodowane to jest tym, że wzrost ciśnienia hydrostatycznego w śródmiąszku prowadzi do wzrostu ciśnienia hydrostatycznego w obrębie połączeń ścisłych, tym samym zmniejszając ilość biernie reabsorbowanego sodu. Niektóre dane wskazują również na to, że wzrost ciśnienia hydrostatycznego śródmiąszku może obejmować jego część znajdującą się również w korze nerki, zmniejsz-

szając również reabsorpcję sodu w cewkach nefronów leżących na obwodzie kory [43]. W związku z tym należy przypuszczać, że w regulacji wydalania sodu pod wpływem zwiększonego ciśnienia perfuzyjnego nerki mogą brać udział nie tylko nefrony położone przyrdzeniowo, ale dotyczy to większej populacji nefronów. W efekcie dochodzi do wzrostu natriurezy i wydalanej wody.

Nieco inne mechanizmy regulują zmniejszenie reabsorpcji sodu w pętli Henlego związane ze zwiększeniem przepływu w obrębie mikrokrążenia rdzenia. W omawianym procesie między innymi istotną rolę odgrywa omawiane wcześniej zjawisko *recruitment of flow* wyrażające się zwiększonym, całkowitym przepływem krwi przez rdzeń nerki. Zwiększony przepływ krwi w rdzeniu powoduje zmniejszenie w nim ciśnienia osmotycznego poprzez usuwanie znacznej ilości sodu i mocznika w sąsiedztwie cienkiej części zstępującej pętli Henlego. Obniżenie ciśnienia osmotycznego w tym obszarze rdzenia zmniejsza reabsorpcję wody w tym odcinku nefronu. Wprawdzie ilość sodu docierającego razem z płynem cewkowym do dalszych części nefronu (ramienia wstępującego cienkiej części pętli Henlego) nie zmienia się, jednak stężenie w tej części nefronu jest obniżone. W związku z tym dochodzi do obniżenia gradientu stężeń dla sodu pomiędzy światłem ramienia wstępującego pętli Henlego a otaczającym śródmiąższem. Ogranicza to bierną reabsorpcję tego jonu ze światła tej części pętli Henlego do otaczającego śródmiąższu. W następstwie zwiększona ilość sodu i wody zostaje wydalona [42, 44].

Na podstawie przedstawionych do tej pory poglądów można by sądzić, że natriureza ciśnieniowa jest wyłącznie wynikiem zmian o charakterze ilościowym, takich jak: wzrost ciśnienia hydrostatycznego śródmiąższu czy też zwiększonego przepływu krwi w mikrokrążeniu rdzenia nerki. Wyniki wielu badań nadal nie podważają istotnego znaczenia opisanych zjawisk w regulacji ciśnienia tętniczego poprzez regulację wydalania sodu przez nerki. Niemniej jednak coraz więcej danych wskazuje na to, że zmiany ciśnienia w śródmiąższu mogą wyzwać szereg procesów, w wyniku których dochodzi do powstania związków działających parakrynnie, regulujących natriurezę ciśnieniową. Jednym z takich związków są metabolity kwasu arachidonowego — kwas hydroksyeikozanotetraenowy (HETE, *hydroxyeicosatetraenoic acid*), którego wzrost stężenia w nerkach stwierdzano już przy stosunkowo niewielkim (ok. 4 mm Hg) wzroście ciśnienia hydrostatycznego w obrębie śródmiąższu. Z kolei zablokowanie syntezy HETE przy takich samych wielkościach ciśnienia w obrębie śródmiąższu zmniejszało wydanie wielkość

natriurezy ciśnieniowej. Udział HETE w zjawisku natriurezy tłumaczy się tym, że związek ten hamuje aktywność ATP-azy  $\text{Na}^+\text{-K}^+$ -zależnej w cewkach proksymalnych, a tym samym zmniejszając reabsorpcję sodu zwiększa jego wydalanie [45, 46]. Na podstawie dotychczas przytoczonych badań trudno w chwili obecnej jednoznacznie rozstrzygnąć, w jakiej mierze wzrost wydalania sodu spowodowany zwiększonym ciśnieniem perfuzyjnym nerki zależy bezpośrednio od wzrostu ciśnienia hydrostatycznego w pobliżu cewki, a w jakim stopniu pośrednio od działania parakrynnego powstających związków. Niemniej jednak wymienione procesy mogą wzajemnie się uzupełniać, zwiększając ilość wydalanego sodu, a tym samym podnosząc efektywność natriurezy ciśnieniowej. Kolejne badania dostarczyły dalszych niezwykle interesujących zależności pomiędzy zmianą ciśnienia hydrostatycznego a cyklicznym guanozyno-3'5'-monofosforanem syntetyzowanym przez rozpuszczalną cyklazę guanylową stymulowaną NO. Związek ten hamuje reabsorpcję sodu w cewkach proksymalnych. Jednak jego działanie natriuretyczne ma miejsce dopiero wówczas, kiedy na drodze transportu wydostanie się poza komórki cewek i hamuje transport jonów od strony zewnętrznej komórek cewek [47]. Ponadto w kolejnych badaniach stwierdzono, że gdy znajduje się pozakomórkowo w śródmiąższu, zwiększa ciśnienie hydrostatyczne w jego obrębie. Z kolei wzrost ciśnienia hydrostatycznego stymuluje dalszą syntezę cyklicznego guanozyno-3'5'-monofosforanu, czemu towarzyszy natriureza. Co więcej, działanie natriuretyczne tego związku i wywołany nim wzrost ciśnienia w śródmiąższu zachodzi wobec braku jakichkolwiek mierzalnych zmian w przepływie krwi w mikrokrążeniu rdzenia, nie wykluczając jednak jego modulującego udziału w stosunku do innych związków regulujących przepływ krwi w rdzeniu [48, 49]. Przedstawione dane rzucają całkiem nowe światło na regulację natriurezy wywołanej wzrostem ciśnienia perfuzyjnego nerki. Wskazują na obecność sprzężenia zwrotnego, jakie ma miejsce pomiędzy śródmiąższem nerki a działaniem parakrynnym w jego obrębie, leżącym u podłoża natriurezy ciśnieniowej. Z drugiej strony przedstawione dane nie podważają wcześniej przedstawionych mechanizmów leżących u podłoża wzrostu wydalania sodu pod wpływem wzrostu ciśnienia tętniczego. Bowiem wzrost ciśnienia tętniczego, a wtórnie do niego zwiększenie ciśnienia perfuzyjnego nerki prowadzi do podwyższenia ciśnienia hydrostatycznego w śródmiąższu, co wyzwała dalszą sekwencję zdarzeń z udziałem cyklicznego guanozyno-3'5'-monofosforanu [48]. Ponadto badania te zawierają sugestie wskazujące na to, że również

zmniejszenie reabsorpcji sodu w cewce proksymalnej może decydować o wielkości natriurezy ciśnieniowej. Stąd też można wysnuć przypuszczenie, że natriureza ciśnieniowa jest wynikiem zmniejszenia wchłaniania sodu w wielu miejscach nefronu [42, 43, 47, 48].

Zachowanie prawidłowej funkcji mikrokrążenia odgrywa kluczową rolę w regulacji wydalania sodu w odpowiedzi na wzrost ciśnienia tętniczego. Wiele badań poświęcono roli licznych związków działających miejscowo w rdzeniu oraz regulacji przepływu krwi w mikrokrążeniu rdzenia w kontekście regulacji natriurezy ciśnieniowej. Wśród nich poczesne miejsce zajmują: wazopresyna, angiotensyna II, prostaglandyny, kininy, neurotransmitery, wolne rodniki, endoteliny [49–61]. Niezależnie od znaczenia i roli każdego z wymienionych grup związków w dalszej części uwaga będzie w znacznej mierze poświęcona roli NO w regulacji wydalania sodu związanego z natriurezą ciśnieniową. Wynika to z paru powodów. Po pierwsze, wpływ wymienionych związków na zachowanie się mikrokrążenia rdzenia nerki jest modyfikowany miejscowym działaniem NO. Po drugie, NO może wywierać swój efekt w oddaleniu od miejsca jego syntezy. Po trzecie, NO spełnia kluczową rolę w regulacji przepływu krwi w mikrokrążeniu rdzenia, a zaburzenia jego syntezy stanowią jeden z zasadniczych elementów prowadzących do rozwoju nadciśnienia tętniczego.

Wyniki wielu badań wskazują na to, że biosynteza NO w rdzeniu nerki odgrywa niezwykle ważną rolę w regulacji mikrokrążenia w tym obszarze nerki, co jest ściśle powiązane z wielkością natriurezy. Ponadto w badaniach tych stwierdzono, że zmiany hemodynamiczne w zakresie mikrokrążenia rdzenia mogą odbywać się przy zachowanej i niezminionej wielkości filtracji kłębuszkowej i całkowitym przepływie krwi przez nerki [32, 62]. Tym samym wyniki sugerują, że miejscowa w obrębie rdzenia nerki biosynteza NO jest zasadniczym czynnikiem decydującym o funkcji tam położonych naczyń mikrokrążenia i pośrednio o wielkości ciśnienia tętniczego. Biosynteza NO w rdzeniu jest zdecydowanie wyższa w rdzeniu w porównaniu z korą, o czym świadczy jego ponad dwukrotnie wyższe stężenie w rdzeniu niż w korze [63]. Zwiększone stężenie NO w rdzeniu jest bardzo korzystnym zjawiskiem, zważywszy fakt, że ten obszar nerki charakteryzuje się — jak już wspomniano wcześniej — bardzo niskim ciśnieniem parcjalnemu tlenu. Tlenek azotu zaś, jak to wyżej zaznaczono, poprzez regulację przepływu krwi w rdzeniu i hamowanie reabsorpcji sodu w pętli Henlego umożliwia utrzymanie względnie stałej prężności tlenu w rdzeniu. W związku z tym sprawa

na i niezakłócona synteza NO w rdzeniu spełnia dwójną rolę: utrzymuje względnie stałą prężność tlenu w śródmiąszu oraz prawidłowy przepływ krwi w mikrokrążeniu i związaną z tym natriurezę. Z kolei o zależności pomiędzy biosyntezą NO a ciśnieniem parcjalnemu tlenu świadczy to, że jego synteza jest związana z ekspresją genów dla czynnika indukowanego hipoksją (HIF, *hypoxia inducible factor*) [26, 64].

Pomimo że udział NO w regulacji istotnych procesów w obrębie rdzenia nie budzi większych wątpliwości, to sporo niejasności związanych jest z jego pochodzeniem, czyli miejscem jego syntezy. Wiadomo, że związek ten łatwo dyfunduje przez błony komórek, w których nastąpiła jego synteza, przez co tłumaczy się jego parakrynnie działanie. Stąd też jego miejscowe efekty działania niekoniecznie muszą być utożsamiane z miejscem jego syntezy. Na podstawie oceny aktywności syntaz NO w rdzeniu nerki najbardziej prawdopodobnym miejscem jego syntezy są dwie struktury: naczynia proste i odcinek cewki zbiorczej znajdującej się w rdzeniu wewnętrznym [63, 65, 66]. Również, jak się okazało w kolejnych badaniach, źródłem produkcji NO może być grube ramię wstępujące pętli Henlego. Stamtąd związek ten dyfunduje do otaczających naczyń prostych modyfikując ich czynność [67]. Przedstawione w znacznym uproszczeniu losy NO w rdzeniu nerki wskazują, że jest on nie tylko kluczowym elementem w regulacji miejscowych procesów w tej części nerki, ale również służy jako przekaźnik informacji pomiędzy niekiedy odległymi elementami rdzenia nerki. Dzięki parakrynniej funkcji umożliwia zachowanie harmonii w działaniu naczyń mikrokrążenia z transportem sodu w cewkach, przy współdziałaniu śródmiąszu [26, 48, 49, 67].

Kolejnym zagadnieniem, wymagającym poświęcenia chwili uwagi jest udział poszczególnych mechanizmów odpowiedzialnych za regulację syntezy NO w rdzeniu. W bardzo ogólnym zarysie przedstawiono do tej pory nieliczne spośród szerokiej gamy czynników odpowiedzialnych za jego syntezę. Omówienie ich przekracza możliwości tej pracy, niemniej jednak przedstawione poniżej zostaną tylko te, które mogą mieć znaczenie w rozwoju sodowrażliwości i nadciśnienia tętniczego. Nie ulega wątpliwości, że do czynników prowadzących do wzrostu stężenia NO w rdzeniu nerki należą związki posiadające silne właściwości naczyniokurczące, jak na przykład: angiotensyna II, wazopresyna czy też neurotransmitery [51, 55, 57, 67]. Skurcz naczyń rdzenia nerki, wywołany jednym z wymienionych związków, może spowodować spadek prężności tlenu w obszarze, w którym nastąpiło zaburzenie perfuzji, pociągając tym samym spadek ciśnienia parcjalnemu tlenu. Spadek

ciśnienia tlenu, jak to wcześniej podkreślono jest jednym z silniejszych bodźców stymulujących wzrost syntezy NO, który poprzez swoje działanie parakrynnie z jednej strony zmniejsza skurcz naczyń, modulując działanie czynnika naczyniokurczącego, z drugiej zaś zmniejsza reabsorpcję sodu w sąsiadujących nefronach [31, 32, 51, 55, 67]. W wyniku tego kompensacyjnego wzrostu syntezy NO zostaje w znacznej mierze przywrócone ciśnienie parcjalne tlenu w tkankach rdzenia, zapobiegając tym samym ich nieodwracalnemu uszkodzeniu. W przedstawionym ujęciu NO w obrębie rdzenia nerki stanowi rodzaj bufora, zapobiegającego znacznym wahaniom prężności tlenu w części nerki, w której zachodzi szereg wysokoenergetycznych procesów metabolicznych. Z drugiej zaś strony wiele dowodów doświadczalnych wskazuje na to, że opisane działanie NO może być niewystarczające, aby zapobiec niekorzystnym następstwom. Spowodowane to może być zarówno zbyt długim lub silnym zadziałaniem bodźca powodującym zaburzenia perfuzji rdzenia i/lub niedostateczną syntezą NO [68]. Bardzo interesującym wnioskiem nasuwającym się z tych badań jest między innymi to, że w wyniku spadku perfuzji dochodzi do pojawienia się licznych nacieków z komórek jednojądrzastych. Obecność tych zmian w śródmiaższu nerki wiąże się z rozwojem sodowrażliwości [69]. Wystąpienie miejscowego odczynu zapalnego prowadzi do szeregu niekorzystnych następstw. Jednym z nich jest obrzęk śródmiaższu. Jak wcześniej już podkreślono, stan ten zaburza wzajemne relacje topograficzne pomiędzy cewkami i otaczającymi je naczyniami [69, 70]. Ponadto w wyniku toczącego się procesu zapalnego dochodzi do uszkodzenia naczyń mikrokrążenia, co znosi prawidłową reakcję na wzrost ciśnienia perfuzyjnego. Należy również przypuszczać, że równocześnie dochodzi do obniżenia w ich obrębie syntezy NO, zmniejszając jego korzystne działanie w obrębie rdzenia nerki. Na podłożu tych zmian rozwija się sodowrażliwość [69, 70]. Opisane niekorzystne następstwa mogą być wynikiem wewnątrznerkowego działania angiotensyny II, niezależnego od stanu czynnościowego układu RAA całego ustroju [69]. Na znaczenie miejscowego stanu zapalnego jako przyczyny sodowrażliwości wskazują takie badania innych autorów, w których zmniejszenie odczynu zapalnego pod wpływem leków przywracało czynność naczyń, zmniejszając równocześnie sodowrażliwość [69, 71, 72]. Podsumowując ten cykl badań, należy podkreślić, że podłożem rozwoju sodowrażliwości w warunkach eksperymentalnych był odczyn zapalny w śródmiaższu nerki spowodowany miejscowo wytwarzaną angiotensyną II. Przy okazji należy dodać, że zjawisko

sodowrażliwości towarzyszące zmianom zapalnym może mieć miejsce przy stosunkowo mało nasilonym miejscowo procesie zapalnym [73]. Z drugiej zaś strony, uwzględniając przedstawiony wcześniej przebieg naczyń prostych w obrębie pęczka naczyniowego, można przyjąć, że skurcz nawet niewielkiej liczby naczyń może wywołać rozsiany proces zapalny w różnych obszarach rdzenia nerki. W związku z tym nie można wykluczyć, że sodowrażliwość może wystąpić w wyniku stosunkowo mało nasilonych miejscowo zmian zapalnych, natomiast rozsianych w wielu miejscach rdzenia nerki.

W innych opracowaniach wykazywano, że zmiany w mikrokrążeniu pod wpływem zmian ciśnienia perfuzyjnego zachodzą niezależnie od zmian filtracji kłębuszkowej i całkowitego przepływu krwi przez nerki [13, 15, 16]. W związku z tym, w warunkach klinicznych, u chorego z nadciśnieniem tętniczym, stwierdzenie prawidłowej filtracji kłębuszkowej nie wyklucza występowania zmian w rdzeniu nerki, które mogą prowadzić do sodowrażliwości i w konsekwencji do nadciśnienia tętniczego. Opisane zmiany zapalne o charakterze rozsianym, i nieznacznie nasilone w początkowym okresie nadciśnienia tętniczego, mogą nie dawać jakichkolwiek uchwytnych zmian w rutynowych badaniach dodatkowych. Dlatego na tym etapie przebiegu choroby istnieją przesłanki do rozpoznania nadciśnienia tętniczego pierwotnego, mimo istnienia obiektywnych przyczyn rozwoju sodowrażliwości [74]. Wydaje się, że wiele obserwacji klinicznych wskazuje na to, że u chorych z nadciśnieniem rozpoznawanym jako pierwotne można stwierdzić cechy uszkodzenia śródmiaższu przy prawidłowej filtracji kłębuszkowej i braku zmian w rutynowych badaniach laboratoryjnych [75]. Również u chorych z pierwotnym kłębuszkowym zapaleniem nerek, już we wczesnym okresie choroby, można zaobserwować rozbieżność pomiędzy zachowaniem się filtracji kłębuszkowej a wskaźnikami morfologicznymi i czynnościowymi uszkodzenia cewek nerkowych [76].

Skurcz naczyń w obrębie mikrokrążenia wywołany powstającą w nerkach angiotensyną II może wynikać z braku równocześnie działających związków naczyniorozszerzających, jak również nadmiernego jej wytwarzania w tym narządzie. Mechanizmy i biorące udział w nich czynniki prowadzące do zmian stężenia angiotensyny II w nerce są przedmiotem licznych opracowań [77]. Jednak jednemu z czynników, to jest kwasowi moczowemu, należy poświęcić więcej uwagi, jako że wyniki badań ostatnich lat wskazują na jego udział w rozwoju nie tylko nadciśnienia tętniczego i uszkodzenia nerek, ale również uszkodzenia układu krążenia [78–80]. Zaburzenia



gospodarki purynowej, wyrażające się między innymi podwyższonym stężeniem kwasu moczowego w osoczu, występują niezwykle często w populacji ludzkiej. Dotykają częściej mężczyzn, osoby z zespołem metabolicznym czy też kobiety w okresie pomenopauzalnym [79]. Dodatkowym czynnikiem powodującym wzrost stężenia kwasu moczowego jest fruktoza, której spożycie w ciągu ostatnich lat wzrosło, przyczyniając się do wzrostu zapalności na choroby układu sercowo-naczyniowego, w tym również wzrost częstości nadciśnienia tętniczego [81, 82]. W odniesieniu to tych badań dotyczących populacji ludzkiej badania doświadczalne ujawniły mechanizmy odpowiedzialne za rozwój powikłań narządowych. Wywołanie w warunkach doświadczalnych hiperurikemii powodowało nie tylko wzrost ciśnienia tętniczego, ale również zmiany w rdzeniu nerki w postaci nacieków z komórek zapalenia i z towarzyszącą im sodowrażliwością. Opisanym zmianom towarzyszył wzrost stężenia reniny w aparacie przykłębuszkowym z równoczesnym skurczem naczyń [73, 83, 84]. Zdecydowanie więcej wątpliwości budzi związek pomiędzy krążeniem krwi w nerce oraz czynnością naczyń wewnątrznerkowych a stężeniem kwasu moczowego u ludzi. Niemniej jednak i w tym przypadku występuje zależność pomiędzy wielkością urikemii, wydalaniem kwasu moczowego a czynnością naczyń wewnątrz nerki [85, 86].

Jeszcze stosunkowo do niedawna zmiany narządowe wynikające ze zwiększonego spożycia fruktozy wiązano z hiperurikemią jaka towarzyszy przemianie tego cukru. Jednak ostatnimi czasy okazało się, że fruktoza w bezpośrednim oddziaływaniu na komórki może również być sama w sobie przyczyną prowadzącą do uszkodzenia narządu. W badaniach *in vitro*, z wykorzystaniem ludzkich komórek śródbłonna i medium zawierającym fruktozę odpowiadającym jej stężeniu, jakie jest po spożyciu napoju zawierającego ten cukier, oceniano zachowanie się białek adhezyjnych oraz aktywność syntazy NO. Zgodnie z oczekiwaniami stwierdzono zwiększoną ekspresję cząstek adhezyjnych ICAM-1 oraz dane sugerujące obniżenie aktywności syntazy NO w śródbłonku [87]. Podobnie w badaniach z wykorzystaniem ludzkich komórek cewek proksymalnych wykazano podobne zjawisko wyrażające się wzrostem stężenia MCP-1, białka uczestniczącego w procesach zapalnych [88]. Wyniki tych badań mogą sugerować, że nadmierne spożywanie cukru jakim jest fruktoza może prowadzić do zmian czynnościowych i morfologicznych drogą bezpośredniego oddziaływania na poszczególne struktury danego narządu, jak i w sposób pośredni, przyczyniając się do wzrostu stężenia kwasu moczowego [89].

Przedstawiona powyżej szczegółowa analiza sytuacji klinicznych prowadzących do zaburzeń regulacji ciśnienia tętniczego, zmierza do kwestii kierunku dalszych badań. Otwarte wciąż pozostaje pytanie czy istnieją obecnie perspektywy modyfikacji czynności śródmiąższu nerki, tak by zapobiegać rozwojowi nadciśnienia i jego powikłań? Zapewne jednym z rozwiązań może być powrót do badań podstawowych i próba wyjaśnienia relacji pomiędzy fibroblastami śródmiąższu (których w warunkach prawidłowych jest niewiele) a obecnością komórek jednojądrzastych. Te ostatnie — często nazywane komórkami zapalenia, ze względu na pierwotnie opisany ich udział w odpowiedzi zapalnej — mogą pojawiać w różnych stanach patologicznych. Część z komórek jednojądrzastych w postaci komórek dendrytycznych czy makrofagów tkankowych jest obecna w ograniczonej liczbie w prawidłowej nerce. Ich liczba wzrasta znacznie w czasie odpowiedzi na czynnik uszkodzający. Pojawiają się także limfocyty. Wszystkie wymienione populacje komórek są bogatym źródłem mediatorów. Poprzez wydzielanie cytokin i innych mediatorów napływające komórki mogą doprowadzać do rekrutacji kolejnych populacji komórkowych, ale także aktywacji lokalnie występujących na przykład fibroblastów. Fibroblasty poprzez produkcję adenozyiny mogą wpływać na aktywność procesów regulujących transport jonów w komórkach nabłonka cewek, a tym samym regulacji ciśnienia tętniczego [90, 91]. W badaniach eksperymentalnych podjęto próby wyjaśnienia na przykład roli aktywowanych limfocytów T w rozwoju morfologicznie uchwytne zmiany śródmiąższowych, dających klinicznie uchwytne zmiany czynnościowe. Czy oznacza to możliwość zastosowania terapii immunomodulującej w celu zapobiegania czynnościowym zaburzeniom nerek? Zapewne będzie to przedmiotem dalszych badań. Niemniej jednak warto pamiętać, iż mechanizmy regulujące interakcje międzykomórkowe, w tym także na styku śródmiąższ-nabłonki, mają charakter uniwersalny i nie są narządowo swoiste. Tak więc, czy uda się zaproponować leczenie, które wpływając na przykład na aktywność limfocytów T, będzie miało skutek jedynie w regulacji aktywności tych komórek w wybranej lokalizacji — na przykład śródmiąższu nerek? Zapewne taką futurystyczną terapię można uznać za jeden z przejawów terapii celowanej. Nim to nastąpi, pozostaje zapobieganie rozwojowi zmian, na przykład poprzez kontrolę spożycia fruktozy czy zapobieganie włóknieniu śródmiąższu lub próby zahamowania dalszego jego postępu. Nadzieja w nowych badaniach na styku kliniki i nauk podstawowych.

## Streszczenie

Związek pomiędzy czynnością nerek i ich chorobami a nadciśnieniem tętniczym był przedmiotem licznych i obszernych opracowań. Celem tego artykułu jest próba uzupełnienia wiedzy na ten temat, szczególnie w oparciu o rolę śródmiąższu nerki. Śródmiąższ nerki, jako struktura dosyć złożona, trójwymiarowa, podzielona na część korową i rdzeniową stanowi środowisko dla naczyń wewnątrznerkowych i cewek, w związku z tym jest kluczowym elementem koordynującym ich czynność. Zwiększony udział objętości śródmiąższu w części rdzeniowej decyduje o jego znaczącej roli w regulacji wielu procesów związanych z funkcją nerek, w tym także regulacji wydalania sodu, a tym samym regulacji ciśnienia tętniczego. Zależność pomiędzy wielkością ciśnienia tętniczego a ilością wydalanego sodu w jednostce czasu określa się jako natriurezę ciśnieniową. Odgrywa ona rolę w regulacji ciśnienia tętniczego. Z drugiej jednak strony występuje tak zwane zjawisko autoregulacji przepływu krwi przez nerki utrzymujące stałość filtracji kłębuszkowej, pomimo znacznej zmienności ciśnienia tętniczego. W pracy autorzy próbują wyjaśnić współdziałanie tych dwóch pozornie wykluczających się mechanizmów. Na podstawie badań doświadczalnych wykazano, że poszczególne obszary krążenia wewnątrznerkowego zachowują się odmiennie. W obrębie kory nerki przepływ krwi w większym stopniu podlega mechanizmom autoregulacyjnym niż w części rdzeniowej. Dodatkowo obserwuje się pojawienie się zwiększonego przepływu krwi, tam gdzie wcześniej był on znikomy (w piśmiennictwie anglosaskim *recruitment of flow*), a wtedy niewielkie i krótko trwające zmiany ciśnienia tętniczego wpływają na wielkość natriurezy, która przez to stanowi o krótko- i długoterminowej regulacji ciśnienia tętniczego. Istotną rolę w regulacji mikrokrążenia odgrywa także omówione ciśnienie parcjalne tlenu, które jest w wewnętrznej warstwie rdzenia kilkukrotnie niższe. W wyniku nawet niewielkiej hipoksji może dojść do uszkodzenia tych struktur nerki. Istotną rolę odgrywa również tlenek azotu (NO), jako substancja w regulacji mikrokrążenia. Istnieją jednak pewne dowody doświadczalne wskazujące, że jego działanie może być niewystarczające i w wyniku spadku perfuzji może dojść do pojawienia się nacieków z komórek jednojądrzastych, a w wyniku mechanizmów procesu zapalnego dochodzi do dalszego uszkodzenia naczyń mikrokrążenia i rozwoju sodowrażliwości. Innym istotnym czynnikiem przyczyniającym się do rozwoju nadciśnienia tętniczego, zmian narządowych w jego przebiegu oraz zmian zapalnych w nerkach z sodowraż-

liwością jest kwas moczowy, a jedną z przyczyn hiperurikemii jest coraz większe spożycie fruktozy.

**słowa kluczowe:** natriureza ciśnieniowa, śródmiąższ nerki, ciśnienie tętnicze, hiperurykemia, fruktoza  
*Naciśnienie Tętnicze 2011, tom 15, nr 3, strony 143–154.*

## Piśmiennictwo

- Adamczak M., Ritz E. Nerki w nadciśnieniu tętniczym-winowajca i ofiara. *Diabet. Dośw. Klin.* 2003; 3: 215–225.
- Oparil S., Zaman A., Calhoun D.A. Pathogenesis of hypertension. *Ann. Intern. Med.* 2003; 139: 761–776.
- Lemley K.V., Kriz W. Anatomy of renal interstitium. *Kidney Int.* 1991; 39: 370–381.
- Hughes A.K., Barry W.H., Kohan D.E. Identification of a contractile function for renal medullary cells. *J. Clin. Invest.* 1995; 96: 411–416.
- Pereira L.M.M., Almeida J.R., Mandarim-de-Lacerda C.A. Kidney adaptation in nitric-oxide deficient Wistar and spontaneously hypertensive rats. *Life Sci.* 2004; 74: 1375–1386.
- Jin X.-H., Siragy H.M., Carey R.M. Renal interstitial cGMP mediates natriuresis by direct tubule mechanism. *Hypertension* 2001; 38: 309–316.
- Luft F., Weinberger M.H., Grim C.E., Fineberg N.S., Miller J.Z. Sodium sensitivity in normotensive human subjects. *Ann. Intern. Med.* 1982; 98: 758–762.
- Guyton A.C., Coleman T.G., Cowley A.W. Jr, Scheel K.W., Manning R.D., Norman R.A. Arterial pressure regulation: overriding dominance of the kidney. *Am. J. Med.* 1972; 52: 584–594.
- Just A., Ehmke H., Toktomambetova L., Kirchheim H.H. Dynamic characteristics and underlying mechanisms of renal blood flow autoregulation in the conscious dog. *Am. J. Physiol Renal Physiol.* 2001; 280: F1062–F1071.
- Bullivant M. Autoregulation of plasma flow in the isolated perfused rat kidney. *J. Physiol.* 1978; 280: 141–153.
- Guidi E., Bianchi G., Rivolta E. Hypertension in man with a kidney transplant: role of familial versus other factors. *Nephron* 1985; 41: 14–21.
- Roman R.J., Cowley A.W. Jr, Garcia-Estan J., Lombard J.H. Pressure-diuresis in volume expanded rats. Cortical and medullary hemodynamics. *Hypertension* 1988; 12: 168–176.
- Mattson D.L. Importance of the medullary circulation in the control of sodium excretion and blood pressure. *Am. J. Physiol. Regul. Integr. Comp. Physiol.* 2003; 284: R13–R27.
- Roman R.J., Cowley A.W. Jr. Characterization of a new model for the study of pressure-natriuresis in the rat. *Am. J. Physiol.* 1985; 248: F190–F198.
- Roman R.J., Cowley A.W. Jr. Abnormal pressure-diuresis and natriuresis response in spontaneously hypertensive rats. *Am. J. Physiol.* 1985; 248: F199–F205.
- Skarlatos S., Brand H.P., Metting P.J., Britton S.L. Spontaneous changes in arterial blood pressure and renal hydrostatic pressure in conscious rats. *J. Physiol.* 1994; 481: 743–752.
- Kmolova M., Adams M.A. Moment-to-moment characteristics of the relationships between arterial pressure and renal interstitial hydrostatic pressure. *Hypertension* 2010; 56: 650–657.
- Pallone T.L., Robertson C.R., Jamison R.L. Renal medullary microcirculation. *Physiol. Rev.* 1990; 70: 885–920.
- Pallone T.L., Turner M.R., Edwards A., Jamison R.L. Countercurrent exchange in the renal medulla. *Am. J. Physiol. Regul. Integr. Comp. Physiol.* 2003; 284: R1153–R1175.

21. Mattson D.L., Lu S., Roman R.J., Cowley A.W. Jr. Relationship between renal perfusion pressure and blood flow in different regions of the kidney. *Am. J. Physiol.* 1993; 264: R578–R583.
22. Lemley K.V., Kriz W. Cycles and separations: the histotopography of the urinary concentrating process. *Kidney Int.* 1987; 31: 538–548.
23. Pannabecker T.L., Dantze W.H. Three-dimensional architecture of inner medullary vasa recta. *Am. J. Physiol. Renal Physiol.* 2006; 290: F1355–F1366.
24. Brezis M., Rosen S. Hypoxia of renal medulla — its implications for disease. *N. Engl. J. Med.* 1995; 332: 647–655.
25. Zhang W., Aurelie E. Oxygen transport across vasa recta in the renal medulla. *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.* 2002; 283: H1042–H1055.
26. Neuhofer W., Beck F.-X. Survival in hostile environments: strategies of renal medullary cells. *Physiology* 2006; 21: 171–180.
27. Qui Z., Hao C.M., Langenbach R.I. i wsp. Opposite effects of cyclooxygenase-1 and -2 activity on the pressor response to angiotensin II. *J. Clin. Invest.* 2002; 110: 61–69.
28. Sillardorf E.P., Yang S., Pallone T.L. Prostaglandins E<sub>2</sub> abrogates endothelin-induced vasoconstriction in renal outer medullary descending vasa recta of the rat. *J. Clin. Invest.* 1995; 95: 2734–2740.
29. Herbert S.C., Andreoli T.E. Control of NaCl transport in the thick ascending limb. *Am. J. Physiol. Renal. Fluid Electrolyte Physiol.* 1984; 246: F745–F756.
30. Zou A.P., Nithipatikom K., Li P.L., Cowley A.W. Jr. Role of renal medullary adenosine in the control of blood flow and sodium excretion. *Am. J. Physiol. Regul. Integr. Comp. Physiol.* 1999; 276: R790–R798.
31. Garcia N.H., Plato C.F., Stoos B.A., Garvin J.L. Nitric oxide-induced inhibition of transport by thick ascending limbs from Dahl-sensitive rats. *Hypertension* 1999; 34: 508–513.
32. Mattson D.L., Roman R.J., Cowley A.W. Jr. Role of nitric oxide in renal papillary blood flow and sodium excretion in the rat. *Hypertension* 1992; 19: 766–769.
33. Leong P.K.K., Yang L.E., Landon C.S., McDonough A.A., Yip K.-P. Phenol injury-induced hypertension stimulates tubule Na<sup>+</sup>/H<sup>+</sup> changer activity. *Am. J. Physiol. Renal. Physiol.* 2006; 290: F1543–F1550.
34. Pechman K.R., De Miguel C., Lund H., Leonard E.C., Basile D.P., Mattson D.L. Recovery from renal ischemia-reperfusion injury is associated with altered renal hemodynamics, blunted pressure natriuresis and sodium sensitive hypertension. *Am. J. Physiol. Regul. Integr. Comp. Physiol.* 2009; 297: R1358–R1363.
35. Cowley A.W. Jr, Mattson L.D., Lu S., Roman R.J. The renal medulla and hypertension. *Hypertension* 1995; 25: 663–673.
36. Granger J.P. Pressure natriuresis. Role of interstitial hydrostatic pressure. *Hypertension* 1992; 19 (supl. I): I9–I17.
37. Haas J.A., Granger J.P., Knox F.G. Effect of renal perfusion pressure on sodium reabsorption from proximal tubules of superficial and deep nephrons. *Am. J. Physiol. Renal. Physiol.* 1986; 250: F425–F429.
38. Roman R.J. Pressure-diuresis in volume-expanded rats tubular reabsorption in superficial and deep nephrons. *Hypertension* 1988; 12: 177–183.
39. Garcia-Estan J., Roman R.J. Role of interstitial hydrostatic pressure in the pressure diuresis. *Am. J. Physiol. Renal. Physiol.* 1989; 256: F60–F70.
40. Khraibi A.A., Knox F.G. Effect of renal decapsulation on renal interstitial hydrostatic pressure and natriuresis. *Am. J. Physiol. Regul. Integr. Comp. Physiol.* 1989; 257: R44–R48.
41. Czekalski S. Regulacja gospodarki wodno-elektrolitowej. W: Tykarski A., Manitus J. (red.). *Diuretyki w leczeniu nadciśnienia tętniczego i chorób nerek*. Wyd. I. Via Medica, Gdańsk 2006: 7–26.
42. Granger J.P. Regulation of extracellular fluid volume by integrated control of sodium excretion. *Advan. Physiol. Edu.* 1998; 275: S157–S168.
43. Roman R.J., Zou A.P. Influence of the renal medullary circulation on the control of sodium excretion. *Am. J. Physiol. Regul. Integr. Comp. Physiol.* 1993; 265: R963–R973.
44. Kurbel S., Dodig K., Radic R. The osmotic gradient in kidney medulla. A retold story. *Am. J. Physiol. Advan. Physiol. Edu.* 2002; 26: 278–281.
45. Williams J.M., Sarkis A., Lopez B., Ryan R.P., Flash A.K., Roman J.R. Elevation in renal interstitial hydrostatic pressure and 20-hydroxyeicosatetraenoic acid contribute to pressure natriuresis. *Hypertension* 2007; 49: 687–694.
46. Nowicki S., Chen S.L., Aizman O. i wsp. 20-hydroxyeicosatetraenoic acid (20-HETE) activates protein kinase C. Role in regulation of rat renal Na<sup>+</sup>-K<sup>+</sup>-ATP-ase. *J. Clin. Invest.* 1997; 99: 1224–1230.
47. Sasaki S., Siragy H.M., John J., Gildea J.J., Felder R.A., Carey R.M. Production and role of extracellular guanosine cyclic 3′-monophosphate in sodium uptake in human proximal tubule cells. *Hypertension* 2004; 43: 286–291.
48. Lieb D.C., Kemp B.A., Howell N.L., Gildea J.J., Carey R.M. Reinforcing feedback loop of renal cyclic guanosine 3′-monophosphate and interstitial hydrostatic pressure in pressure-natriuresis. *Hypertension* 2009; 54: 1278–1283.
49. Zou A.P., Bilington H., Su A., Cowley A.W. Jr. Expression and actions of heme oxygenase in the renal medulla of rats. *Hypertension* 2000; 35 (part 2): 342–347.
50. Turner M.R., Pallone T.L. Vasopressin constricts outer medullary descending vasa recta isolated from rat kidneys. *Am. J. Physiol. Renal. Physiol.* 1997; 272: FR273–F282.
51. Park F., Zou A.P., Cowley A.W. Jr. Arginine vasopressin-mediated stimulation of nitric oxide within rat renal medulla. *Hypertension* 1998; 32: 896–901.
52. Ortiz M.C., Noemi A.M., Vincente L., Felix V., Qesada T., Garcia-Estan J. Importance of nitric oxide and prostaglandins in the control of rat renal papillary blood flow. *Hypertension* 1996; 27 (part 2): 377–381.
53. Harris R.C., Breter M.D. Physiological regulation of cyclooxygenase — in the kidney. *Am. J. Physiol. Renal. Physiol.* 2001; 281: F1–F11.
54. Zhang Z., Rhinehart K., Kwon W., Weinman E., Pallone T.L. Ang II signaling in vasa recta pericytes by PKC and reactive oxygen species. *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.* 2004; 287: H773–H781.
55. Lopez R., Llinas M.T., Roig F., Salazar F.J. Role of nitric oxide and cyclooxygenase-2 in regulating the renal hemodynamic response to norepinephrine. *Am. J. Physiol. Regul. Integr. Comp. Physiol.* 2003; 284: R488–R493.
56. Just A., Olson A.J., Arendshorst W.J. Dual constrictor and dilator actions of ET(B) receptors in the rat renal microcirculation: interaction with ET(A) receptors. *Am. J. Physiol. Renal. Physiol.* 2004; 286: F660–F668.
57. Rajapakse N.W., Sampson A.K., Eppel G.A., Evans R.G. Angiotensin II and nitric oxide in neural control of intrarenal

- blood flow. *Am. J. Physiol. Regul. Integr. Comp. Physiol.* 2005; 289: R745–R754.
58. Zou P.A., Li N., Cowley A.W. Jr. Production and action of superoxide in renal medulla. *Hypertension* 2001; 37 (part 2): 547–553.
59. Vassileva I., Mountain C., Pollock D.M. Functional role of ET<sub>B</sub> receptors in renal medulla. *Hypertension* 2003; 41: 1359–1363.
60. Radzyńska B., Sadowski J. Differential action of bradykinin on intrarenal regional perfusion in rat: waning effect in the cortex and major impact in the medulla. *J. Physiol.* 2009; 587: 3943–3953.
61. Eppel G.A., Malpas S.C., Denton K.M., Evans R.G. Neural control of renal medullary perfusion. *Proc. Aust. Physiol. Pharm. Soc.* 2004; 34: 93–104.
62. Mattson D.L., Wu F. Control of arterial blood pressure and renal sodium excretion by nitric oxide synthase in renal medulla. *Acta Physiol. Scand.* 2000; 168: 149–154.
63. Zou A.P., Cowley A.W. Jr. Nitric oxide in renal cortex and medulla. An in vivo microdialysis study. *Hypertension* 1997; 29: 194–198.
64. Li N., Chen L., Yi F., Xia M., Li P.L. Salt-sensitive hypertension induced by decoy of transcription factor hypoxia-inducible factor-1 $\alpha$  in the medulla. *Circ. Res.* 2008; 102: 1101–1108.
65. Wu F., Cholewa B., Mattson D.L. Characterization of L-arginine transporters in isolated rat renal inner medullary collecting duct cells. *Am. J. Physiol. Regul. Integr. Comp. Physiol.* 2000; 278: R1506–R1512.
66. Mattson D.L., Wu F. Nitric oxide synthase activity and isoforms in the rat renal vasculature. *Hypertension* 2000; 35: 337–341.
67. Dickhout J.B., Mori T., Cowley A.W. Jr. Tubulovascular nitric oxide crosstalk: buffering of angiotensin II-induced vasoconstriction. *Circ. Res.* 2002; 91: 487–493.
68. Hu I., Sealey J.E., Chen R. i wsp. Nitric oxide synthase inhibition accelerates the pressor response to low-dose angiotensin II, exacerbates target organ damage, and induces renin escape. *Am. J. Hypertens* 2004; 17: 395–403.
69. Franco M., Martinez F., Rodriguez-Iturbe B. i wsp. Angiotensin II, interstitial inflammation, and the pathogenesis of salt-sensitive hypertension. *Am. J. Physiol. Renal. Physiol.* 2006; 291: F1281–F1287.
70. Johnson R.J., Schreiner G.F. Hypothesis: the role of acquired tubulointerstitial disease in the pathogenesis of salt-sensitive hypertension. *Kidney Int.* 1997; 52: 1169–1179.
71. Rodriguez-Iturbe B., Pons H., Quiroz Y. i wsp. Mycophenolate mofetil prevents salt-sensitive hypertension resulting from angiotensin II exposure. *Kidney Int.* 2001; 59: 2222–2232.
72. Quiroz Y., Pons H., Gordon K.L. i wsp. Mycophenolate mofetil prevents salt-sensitive hypertension resulting from nitric oxide synthesis inhibition. *Am. J. Physiol. Renal. Physiol.* 2001; 281: F38–F47.
73. Johnson R.J., Herrera-Acosta J., Schreiner G.F., Rodriguez-Iturbe B. Subtle acquired renal injury as a mechanism of salt-sensitive hypertension. *N. Engl. J. Med.* 2002; 346: 913–923.
74. Czekański S., Ciechanowicz A. Mechanizmy i znaczenie sodowrażliwości ciśnienia tętniczego. *Postępy Nauk Medycznych* 2004; 4: 4–11.
75. Kretowicz M., Ukleja-Adamowicz M., Stróżecki P. i wsp. Czy istnieje związek pomiędzy dysfunkcją kłębuszków i śródmiąższu nerek a niektórymi zaburzeniami metabolicznymi u chorych z nieleczonym pierwotnym nadciśnieniem tętniczym. *Ann. Acad. Med. Bydg.* 2003; 17: 25–30.
76. Hruby Z., Smolska D., Filipkowski H. i wsp. The importance of tubulointerstitial injury in the early phase of primary glomerular disease. *J. Int. Med.* 1998; 243: 215–22.
77. Kobori H., Nangaku M., L. Navar L.G., Nishiyama A. The intrarenal renin-angiotensin system: from physiology to the pathobiology of hypertension and kidney disease. *Pharmacol. Rev.* 2007; 59: 251–287.
78. Bellomono G., Venanzi S., Verdura C., Saronio P., Esposito A., Timio M. Association of uric acid with change in kidney function in healthy normotensive individuals. *Am. J. Kidney Dis.* 2010; 56: 264–272.
79. Mene P., Punzo G. Uric acid: bystander or culprit in hypertension and progression renal disease? *J. Hypertens.* 2008; 26: 2085–2092.
80. Feig D.I., Kang D.H., Johnson R.J. Uric acid and cardiovascular risk. *N. Engl. J. Med.* 2008; 359: 1811–1821.
81. Perez-Pozo S.E., Schold J., Nakagawa T., Sanchez-Lozada L.G., Johnson R.J., Lillo J.L. Excessive fructose intake induces the feature of metabolic syndrome: role of uric in the hypertensive response. *Int. J. Obes.* 2010; 34: 454–461.
82. Johnson R.J., Appel L.J., Brands M. i wsp. American Heart Association Nutrition Committee of the Council on Nutrition, Physical Activity and Metabolism and Council of Epidemiology and Prevention: dietary sugar intake and cardiovascular health: a scientific statement from American Heart Association. *Circulation* 2009; 120: 1011–1020.
83. Mazzali M., Hughes J., Kim Y.G. i wsp. Elevated uric acid increases blood pressure in the rat by novel crystal-independent mechanism. *Hypertension* 2001; 38: 1101–1106.
84. Mazzali M., Kanellis J., Han L. i wsp. Hyperuricemia induces a primary arteriopathy in rats by blood pressure-independent mechanism. *Am. J. Physiol. Renal. Physiol.* 2002; 282: F991–F997.
85. Sulikowska B., Manitius J., Odrowąż-Sypniewska G., Łysiak-Szydłowska W., Rutkowski B. Uric acid excretion and dopamine-induced glomerular filtration response in patients with IgA glomerulonephritis. *Am. J. Nephrol.* 2008; 28: 391–396.
86. Messerli F.H., Froelich E.D., Dreslinski G.R., Suarez D.H., Aristimuno G.G. Serum uric acid in essential hypertension: an indicator of renal vascular involvement. *Ann. Intern. Med.* 1980; 93: 817–821.
87. Glushakova O., Kosugi T., Roncal C. i wsp. Fructose induces the inflammatory molecule ICAM-1 in endothelial cells. *J. Am. Soc. Nephrol.* 2008; 19: 1712–1720.
88. Cirillo P., Gersch M.S., Mu W. i wsp. Ketoheksokinase-dependent metabolism of fructose induces proinflammatory mediators in proximal tubular cells. *J. Am. Soc. Nephrol.* 2009; 20: 545–553.
89. Johnson R.J., Sanchez-Lozada L.G., Nakagawa T. The effect of fructose on renal biology and disease. *J. Am. Soc. Nephrol.* 2010; 21: 2036–2039.
90. Titze J., Machnik A. Sodium sensing in the interstitium and relationship to hypertension. *Curr. Opin. Nephrol. Hypertens.* 2010; 19: 385–392.
91. Kaissling B., LeHir M. The renal interstitium: morphological and functional aspects. *Histochem. Cell Biol.* 2008; 130: 247–262.