

2. Экспериментальная и клиническая патофизиология, экспериментальная терапия заболеваний почек и расстройств водно-солевого обмена

Особенности реакции почек на водно-солевую нагрузку у спинальных животных

А.А. Ахмедханова

Дагестанская государственная медицинская академия, г. Махачкала

Ранее нами было доказано, что в условиях хронического эксперимента с полной поперечной перерезкой спинного мозга (ПППСМ) – уровень T_{7-8} у собак и крыс – почки переживают значительные изменения функции и трофики. На фоне общего истощения у оперированных животных наблюдались отеки, особенно в области парализованных конечностей. Степень выраженности отеков зависела от фазы посттравматического периода, то есть закономерные процессы адаптации организма к состоянию «спинальной денервации почек» давали срывы в отдельные периоды после ПППСМ.

Целью настоящего исследования было изучение деятельности почек в условиях водно-солевой нагрузки у спинальных собак и крыс. Объем жидкости (3 мл/кг массы тела) вводился в желудок через предварительно наложенную фистулу у собак и через тонкий катетер у крыс. До и на фоне водно-солевой нагрузки у животных определяли величины диуреза, скорости клубочковой фильтрации по инулину, канальцевой реабсорбции воды и натрия, максимальную секреторную способность канальцев по ТмРАН; в отдельной серии опытов на крысах изучали распределение воды по секторам организма. Унификация условий эксперимента путем введения водно-солевой нагрузки, на наш взгляд, значительно стандартизирует воздействия на водно-солевой гомеостаз организма и позволяет достаточно точно изучить функциональное состояние почек. Кроме того, водно-солевая нагрузка физиологически адекватна и дает высокий диурез. Исследования проводили на 6 собаках-самках и 18 крысах-самках с предварительно наложенными фистулами мочевого пузыря.

В динамике после ПППСМ выявлено, что диурез и основные процессы мочеобразования изменялись

фазно. У спинальных крыс уже в ближайшие часы после ПППСМ происходило снижение объема общей и внеклеточной воды ($p < 0,01$) и некоторое увеличение объема внутриклеточного пространства ($p < 0,05$). Со 2-х по 8-е сутки после операции наблюдалась тенденция к общей дегидратации организма. Найдены значительные изменения экскреции электролитов у спинальных собак в условиях водно-солевой нагрузки. Так, в периоды олигурии калий выводился более интенсивно, чем натрий. В то же время содержание натрия в плазме крови даже в дни резкого торможения диуреза изменялось незначительно. В эти периоды на фоне водно-солевой нагрузки показатели диуреза и клубочковой фильтрации чаще претерпевали контрастные изменения, а канальцевая реабсорбция воды (как и натрия) оставалась стабильно высокой, фактически «снимая» водный диурез. Исследования ТмРАН показали резкое снижение (более чем в 4–5 раз) секреторной способности канальцев в фазы олигурии. Одновременно эти сдвиги компенсировались ускорением притока крови к функционирующей ткани нефрона, что свидетельствует об активации регуляторных механизмов в неблагоприятные периоды посттравматической болезни спинного мозга.

Полученные данные не позволяют сделать окончательный вывод о том, какое из звеньев регуляции осмотического гомеостаза является ведущим у спинальных животных. Однако показано, что периодическое снижение функции почек у животных с ПППСМ, особенно в условиях введения водно-солевой нагрузки, приводит к задержке натрия в тканях, к развитию и стабилизации отечного состояния, что, по-видимому, необходимо учитывать в клинической практике при курации спинальных больных.

Канальцевый транспорт натрия, кальция и магния после успешной пересадки почки

И.Э. Бородулин, И.П. Ермакова, О.Н. Котенко, И.А. Пронченко
НИИ трансплантологии и искусственных органов МЗ РФ,
городская клиническая больница № 52, г. Москва

Канальцевый транспорт натрия (Na), кальция (Ca) и магния (Mg) изучен у 165 больных с удовлетворительной клубочковой фильтрацией после аллотрансплантации почки (АТП): 78 больных (группа А) находились на трехкомпонентной (циклоsporин А, преднизолон и

азатиоприн) и 87 (группа Б) – на двухкомпонентной (преднизолон и азатиоприн) иммуносупрессивной терапии. Гомеостаз Na, Ca и Mg (концентрации Na, общего и ультрафильтруемого Ca и Mg) у всех реципиентов были нормальными. Суммарную реабсорбцию Na, Ca

и Mg оценивали на основании величин их экскреции из 1 л клубочкового фильтрата, а также их экскретируемых фракций, определенных в 2 утренних порциях мочи; реабсорбцию в проксимальном канальце – на основании величины экскретируемой фракции лития, а реабсорбцию в дистальном канальце – по их дистальной экскретируемой фракции; состояние активной реабсорбции Ca и Mg – по Т-критерию отклонений их реабсорбции от реабсорбции Na. У 30% реципиентов группы А и у 16% реципиентов группы Б наблюдалось выраженное снижение суммарной реабсорбции Na. В обеих группах этот дефект встречался в 2 раза чаще в ранние (до 1 года), чем в отдаленные (больше 1 года) сроки после АТП. У всех реципиентов АТП выявлено усиление активного транспорта Ca, притом у большинства больных со сниженной реабсорбцией Na оно оказалось более значительным. У 1/3 реципиентов группы А имело место сочетанное усиление проксимальной и активной реабсорбции Ca. Усиление реабсорбции Ca сопровождалось усилением его суммарной реабсорбции только при нормальной реабсорбции Na у реципиентов группы А независимо от сроков после

АТП и у реципиентов группы Б в ранние послеоперационные сроки. У остальных реципиентов обеих групп снижение градиентной дистальной реабсорбции Ca, обусловленное снижением дистальной реабсорбции Na, было компенсировано выраженным усилением активного транспорта Ca. Изменений со стороны активной реабсорбции Mg у реципиентов группы А выявить не удалось, а суммарная реабсорбция Mg в этой группе оказалась умеренно сниженной только у реципиентов со сниженной реабсорбцией Na. Существенные изменения со стороны канальцевого транспорта Mg выявлены у реципиентов группы Б в ранние сроки после операции и заключались в снижении как активной, так и сопряженной с Na дистальной реабсорбции Mg. Усиление активного транспорта Ca лишь у единичных больных могло быть связано с гиперпаратиреозом. Снижение транспорта Na и Mg у части реципиентов обеих групп, локализованное в дистальном нефроне, как и снижение активного транспорта Mg, видимо, обусловлено посттрансплантационной тубулопатией. Обсуждаются и другие возможные гормональные и негормональные механизмы отклонений в канальцевом транспорте Ca и Mg после АТП.

Влияние длительной алкогольной интоксикации (ДАИ) на резервные возможности почек и водно-солевого обмена

Л.К. Великанова, Е.Д. Целых*

Новосибирский государственный педагогический университет, г. Новосибирск;

*** Хабаровский педагогический университет, г. Хабаровск**

В настоящее время сведения об отрицательном влиянии на резервные возможности организма факторов нездорового образа жизни все увеличиваются. Среди прочих существенное место занимает действие ДАИ на функции почек и водно-солевой обмен.

Для подтверждения высказанного положения были проведены эксперименты, в которых изучались диуретическая и ионоуретическая деятельность почек у интактных и алкоголизованных крыс в условиях нарастающих солевых нагрузок (5% раствор NaCl в объеме 30–50–70–100 мл/кг).

В результате проведенных опытов оказалось, что введение 3% и 5% нагрузок сопровождалось увеличением экскреции воды, Na и K у всех обследуемых крыс, но у алкоголизованных крыс она была меньше, чем

у контрольных. Так, у ДАИ экскреция Na⁺ снизилась с $61,7 \pm 7,6$ до $44,55 \pm 8,4$ ммоль/100 г/ч, а у контрольных со $100,8 \pm 9,1$ до $68,8 \pm 6,6$ ммоль/100 г/ч. Потеря K⁺ у первых крыс возросла с $123,3 \pm 2,4$ при 3%, до $217,2 \pm 2,8$ ммоль/100 г/ч при 7% нагрузке, тогда как у интактных животных в этих же условиях она изменилась с $103,9 \pm 7,7$ до $144,8 \pm 9$ ммоль/100 г/ч.

Полученные данные свидетельствуют о том, что ДАИ вызывает уменьшение резервных возможностей почек, а солевая нагрузка приводит к их исчерпанию. Высказанная мысль подтверждается опытами с введением максимальной солевой нагрузки (100 мл/кг), при которой все крысы ДАИ погибли в течение 1,5–2,0 часов, а контрольные животные остались жизнеспособными.

Патогенетические механизмы нарушений водно-солевого обмена при диабетической нефропатии

Н.В. Виншу*, В.А. Галенок*, Р.И. Айзман, А.Д. Герасев, С.Н. Луканина, Г.А. Святash

*** Новосибирская государственная медицинская академия,**

Новосибирский государственный педагогический университет, г. Новосибирск

Изучали функциональное состояние почек с помощью водно-солевых нагрузочных проб у больных сахарным диабетом (СД) I типа без клинико- лабора-

торных признаков диабетической нефропатии (ДН) (1-я группа), а также у пациентов с клинически выраженными стадиями ДН (2-я группа).

Первую группу составили больные с СД I типа в возрасте от 18 до 35 лет с длительностью заболевания до 2,5 лет в состоянии субкомпенсации углеводного обмена. В 100% зафиксирована нормоальбуминурия, не отмечено изменений липидного спектра, повышения уровня артериального давления. Скорость клубочковой фильтрации (СКФ) и величина канальцевой реабсорбции (R), по данным пробы Реберга–Тареева, в пределах нормы. Сопутствующих заболеваний почек выявлено не было. Вторая группа – пациенты с СД I типа 20–40 лет, с длительностью заболевания в среднем 8–12 лет, имеющие признаки ДН II–V ст. по классификации С. Mogensen (1983). Группой контроля служили 15 практически здоровых добровольцев, средний возраст которых составил $19 \pm 0,5$ лет.

Методика: проводилась водно-натриевая нагрузка из расчета 100 мг NaCl на кг массы тела. Больные наблюдались 4 часа. Каждые 30 минут осуществлялся сбор мочи с исследованием концентрации натрия (Na^+), калия (K^+), мочевины, креатинина, СКФ и R, которые рассчитывались по клиренсу эндогенного креатинина. Изучались также показатели Na^+ , K^+ , мочевины и креатинина, плазмы крови до и после нагрузок.

Результаты: у всех больных, включая пациентов с впервые выявленным СД I типа, без каких-либо клинико-лабораторных признаков ДН выявлены изменения функционального состояния почек, включающие нарушения ионоуреза и гидроуреза. Это проявлялось в избыточной экскреции ионов Na^+ ($\mu\text{моль}/\text{мин} \square 1,73$

м^2) (больные 1-й группы: $483,48 \pm 21,41$; контроль: $302,74 \pm 13,22$; $p < 0,001$) и K^+ (больные 1-й группы: $175,85 \pm 7,97$; контроль: $131,79 \pm 9,03$; $p < 0,001$) с мочой по сравнению с контрольной группой, а также в нарушении специфичности почечного ответа на водно-солевые нагрузки. Выявлено достоверное снижение реабсорбции и увеличение скорости мочеотделения у пациентов 1-й группы по сравнению с группой контроля и отсроченное развитие диуретической и антидиуретической реакций после нагрузок. При проведении водно-натриевой нагрузки во 2-й группе пациентов обнаружены достоверные изменения показателей ионо- и гидроуреза по сравнению с группой контроля, аналогичные изменениям в 1-й группе больных. При этом не наблюдалось различий между показателями натрийуреза, скорости мочеотделения и реабсорбции по сравнению с 1-й группой, но у больных 2-й группы выявлены достоверно более низкие значения калийуреза и СКФ ($p < 0,003$).

Выводы: у больных СД I типа уже на ранних сроках заболевания отмечаются изменения ионо- и гидроуретической функций почек, которые могут быть более чувствительным маркером развивающейся ДН, чем общепринятые клинико-лабораторные признаки поражения почек (например экскреция белка с мочой). Выявленные компенсаторно-приспособительные реакции, их патологический или адаптивный характер, специфичность, осложнения и прогноз рассматриваются с позиций общепатологических процессов.

Эффект гормонов мозгового вещества надпочечников на периферические синапсы как составляющая мобилизации организма при стрессе

С.Н. Гришин, А.Р. Гиниатуллин, Л.В. Семенова, Г.Ф. Ситдикова, А.Л. Зефилов
Казанский государственный медицинский университет, г. Казань

Известная классическая схема мишеней действия гормонов мозгового вещества надпочечников, предусматривающая их влияние только на гладкую мускулатуру и железы, распространена и на скелетные мышцы согласно феномену Орбели–Гинецинского. Само по себе повышение концентрации в крови адреналина и норадреналина не вызывает сокращение скелетной мышцы, но изменяет состояние мышечной ткани. Повышение вследствие этого работоспособности мышцы является результатом стимулирующего влияния обменных процессов: растет потребление кислорода, увеличивается содержание АТФ. Полагают, что местом приложения этого влияния является нервно-мышечный синапс.

В процессе эволюционного развития симпатoadrenalовая система превратилась в особый инструмент мобилизации всех ресурсов организма как целого в тех случаях, когда возникает угроза самому существованию индивидуума. Такое положение этой системы опирается на выброс в кровь из надпочечников и хромаффинной ткани гормона адреналина.

Для изучения влияния гормонов мозгового вещества надпочечников на периферические синапсы мы

вводили экспериментальных животных в состояние острого стресса, а также моделировали это состояние подачей адреналина. Эксперименты были связаны с регистрацией токов концевой пластинки и проводились на нервно-мышечном препарате: седальный нерв – портняжная мышца лягушек *Rana ridibunda*. Отведение токов концевой пластинки для последующей компьютерной обработки производили в условиях двухэлектродной фиксации мембранного потенциала. Для предотвращения мышечных сокращений мышцу рассекали. В течение эксперимента через ванночку с находящимся в ней нервно-мышечным препаратом лягушки непрерывно протекал раствор Рингера следующего состава (в ммоль/л): NaCl – 115,0; KCl – 2,5; CaCl_2 – 1,8; NaHCO_3 – 11; pH раствора поддерживали на уровне 7,3. Часть данных получено в экспериментах на животных, которых для создания у них стрессового состояния в течение 30 минут перед началом эксперимента били электрическим током величиной 0,7 мА с временным интервалом в 3 секунды.

В препаратах животных, приведенных в острое стрессовое состояние, практически полностью

устранялся депрессорный эффект экзогенной АТФ (100 мкМ) на амплитуду токов концевой пластинки. В норме он составляет $34 \pm 3\%$ от контроля ($n = 15$). При этом полностью сохранялся ингибиторный эффект конечной производной АТФ – аденозина в той же концентрации (депрессия на $30 \pm 3\%$ от контроля ($n = 10$)). Это почти полностью воспроизводилось при аппликации адреналина в концентрации 10 мкМ.

В нервно-мышечном синапсе постоянно происхо-

дит тоническое угнетение секреции ацетилхолина по принципу отрицательной обратной связи эндогенным АТФ, выделяющимся из везикул вместе с медиатором. Полученные нами данные позволяют предположить, что усиливающееся при остром стрессе выделение мозговым веществом надпочечников адреналина служит в том числе основой мобилизации скелетной мускулатуры вследствие устранения этого эффекта АТФ.

Влияние свинцовой интоксикации на функциональное состояние почек, перекисное окисление липидов и антиокислительную защиту клетки в эксперименте

Ф.С. Дзугкоева, Л.Р. Беликова, С.Г. Дзугкоев

Северо-Осетинская государственная медицинская академия, г. Владикавказ

Среди экзогенных экологически неблагоприятных факторов окружающей среды важное место занимают ионы тяжелых металлов, в частности свинец (Pb), поступающий в организм с пищевыми продуктами, водой и аэрогенно. В организме Pb ассоциируется преимущественно с эритроцитами и 10% поступившего в эритроциты Pb задерживается мембраной. Поражает при этом почки как основной экскреторный орган. Pb, будучи тиоловым ядом, блокирует сульфгидрильные группы мембранных белков клеток почечных канальцев, что и влияет на их функциональную способность. Оказывает мембрано- и ферментотоксическое действие. Будучи металлом с переменной валентностью, он повышает уровень свободных радикалов: H_2O_2 , O_2^- и др., способных инициировать перекисное окисление липидов (ПОЛ).

Поэтому **целью** настоящего **исследования** было изучение водо- и электролитовыделительной функции почек, активности процессов ПОЛ и антиокислительной защиты (АОЗ) клетки при хронической свинцовой интоксикации.

Для реализации этой цели были проведены эксперименты на белых крысах-самцах линии Вистар с хронической свинцовой интоксикацией. В опытах исследовали парциальные функции почек, экскрецию натрия и калия на фоне спонтанного и водного диуреза, интенсивность ПОЛ в эритроцитах по концентрации малонового диальдегида (МДА) по методу Osawa (1980) и активность каталазы спектрофотометрически методом Королюка М.А. и соавт. (1988).

Исследования функциональной способности почек на фоне водной нагрузки в хроническом эксперименте со свинцовой интоксикацией показали снижение % выведения водной нагрузки за 3 часа. Кривая

выведения тоже обнаруживала тенденцию к снижению, хотя диурез за 3 часа не отличался от контрольного уровня. Анализ основных процессов мочеобразования выявил угнетение скорости клубочковой фильтрации (СКФ) и снижение канальцевой реабсорбции воды. Наряду с этим выявлено повышение экскреции натрия и калия, обусловленное повышением их фильтрационного заряда.

Данные показали, что на фоне хронической интоксикации ацетатом свинца у крыс развивается оксидативный стресс, активируются процессы ПОЛ и повышается концентрация МДА в эритроцитах и плазме крови. СРО приводит к модификации липидного бислоя клеточных мембран, что проявляется снижением содержания фракции фосфатидилэтаноламина и увеличением фракции лизофосфатидилхолина. Антиокислительная система организма, включающая ферментные ингибиторы ПОЛ, способна инактивировать активные формы кислорода (АФК). Ферменты каталаза и супероксиддисмутаза удаляют O_2^- и H_2O_2 до их взаимодействия с промоторами (ионами Fe^{2+}). Эти ферменты обеспечивают связывание, химическое окисление и тушение АФК, уменьшают окисление модифицированных SH-групп ферментов.

Наши данные показали возрастание активности фермента АОЗ – каталазы. Мембранотоксическое действие приводит к изменению функциональной способности почек, выражающееся в угнетении СКФ и уровня реабсорбции воды, в результате чего выявляются изменения спонтанного диуреза и нарушение способности почек экскретировать водную нагрузку, страдает также электролитовыделительная функция почек, в результате чего наблюдается повышение экскреции натрия и калия.

Протективные свойства фуросемида при экспериментальной токсической острой почечной недостаточности

С.Г. Захарова, А.В. Дубищев, Н.К. Мазина

Кировская государственная медицинская академия, г. Киров

Цель исследования. Изучить протективные свойства фуросемида при нефротоксическом действии ртути.

Материалы и методы. В опытах на крысах была разработана модель поражения почек дихлоридом ртути. Для увеличения нефротоксичности металла удаляли одну почку, другую подвергали воздействию 30-минутной ишемии. При этом не происходило гибели животных. Дихлорид ртути в дозе 10 мг/кг приводил к гибели 9 крыс из 10. На разработанной модели изучали эффект фуросемида в дозе 2 мг/кг, изотонического раствора натрия хлорида в объеме 1% от массы животного и комбинации этих веществ, которые вводили подкожно одновременно с ртути дихлоридом. Для выяснения механизма защитного действия фуросемида в хронических опытах на крысах определяли экскреторную функцию почки по выделению воды, натрия, калия и креатинина в первые 5 дней. Содержание ртути регистрировали в почке, моче, печени, селезенке, кишечнике через 1 и 3 суток после начала эксперимента. В группы сравнения входило по 20 животных.

Результаты. В модельных условиях ртути дихлорид вызывал гибель 90% крыс. Фуросемид и изотонический раствор натрия хлорида не увеличивали выживаемость животных. При одновременном введении диуретика и физиологического раствора выживаемость увеличилась с 10 до 80%. Следовательно, фуросемид без адекватного введения жидкости не защищал почку от поражения ртутью. Экскреторная функция почки при модельном токсическом поражении ртутью была резко

ослаблена в первые сутки. На 2-й день наблюдали улучшение их функции, которое сменилось ухудшением к 4–5-м суткам. Это свидетельствовало о прогрессирующем развитии острой почечной недостаточности. При комбинированном действии фуросемида и натрия хлорида экскреция воды, натрия, калия и креатинина неуклонно возрастала к 4–5-м дню наблюдения. Полученные результаты указывали на нормализацию функции почки. Введенная ртуть накапливалась в основном в почках. Ее содержание в других органах оказалось в 10 раз меньше. Фуросемид и натрия хлорид не уменьшали накопление металла в почке как в первые, так и на третьи сутки. Препараты не влияли на содержание ртути в первые сутки в печени, кишечнике, селезенке; в дальнейшем содержание металла во внутренних органах падало. Выведение металла с мочой уменьшалось в 2,2 раза через сутки по сравнению с контролем, но через 3 суток – в 2,1 раза увеличивалось. Фуросемид и натрия хлорид уменьшали содержание ртути в корковом слое и увеличивали ее накопление в мозговом слое через сутки после токсического поражения. Через 3 суток общее содержание тяжелого металла в ткани уменьшилось, а распределение металла между слоями выровнялось.

Заключение. На фоне гипергидратации фуросемид защищал нефроны от поражения дихлоридом ртути, увеличивал экскреторную функцию почки и выживаемость животных. Возможно, диуретик предупреждал проникновение ртути в проксимальные канальцы по механизму конкурентного антагонизма за один и тот же секреторный аппарат.

Влияние электрической стимуляции латерального гипоталамуса на центральную регуляцию функции почек в раннем периоде травматической болезни

С.В. Зяблицев, С.В. Пищулина, П.А. Чернобривцев, М.С. Кишеня

Центральная научно-исследовательская лаборатория

Донецкого государственного медицинского университета им. М. Горького, г. Донецк, Украина

Нарушение функции почек в раннем периоде травматической болезни (ТБ) является одним из самых грозных осложнений и существенно усугубляет тяжесть течения посттравматического периода. При этом большую роль играют не только гемодинамические аспекты, но и факторы центральной регуляции.

Цель данной работы состоит в определении возможности центральной регуляции концентрационного механизма почек путем стимуляции латерального гипоталамуса (ЛГ) в раннем периоде ТБ.

Материал и методы. Исследование проведено на 85 крысах-самцах, содержащихся в условиях вивария на стандартном рационе. У интактных животных в течение

суток в обменной клетке собирали мочу и определяли уровень экскреции калия (К) и натрия (Na). В плазме крови радиоиммунологическим методом определяли содержание вазопрессина (ВП) и альдостерона (АЛ). Животным контрольной и опытной групп имплантировали никромовые микроэлектроды в область ЛГ, используя стереотаксический атлас мозга крысы, затем животным наносили травму по Кеннону. В опытной группе производили электростимуляцию ЛГ в течение первых 48 часов после травмы. Амплитуду стимуляции устанавливали по порогу появления поведенческих реакций.

Результаты и обсуждение. В контрольной группе

повышение уровня ВП в среднем на 202% ($p < 0,05$ по сравнению со значениями до травмы) наблюдалось у всех животных. Повышение АЛ в среднем на 127% ($p < 0,05$ по сравнению со значениями до травмы) было выявлено у 58% животных. У животных с электростимуляцией ЛГ увеличение содержания ВП в плазме было несколько выше – на 223% ($p < 0,05$ по сравнению со значениями до травмы). Уровень АЛ, как и в контрольной группе, также был повышен лишь у части животных (62%) на 88% ($p < 0,05$ по сравнению со значениями до травмы). Исследование динамики показателей диуреза (Д), экскреции (Э) электролитов и содержания в крови гормонов при проведении корреляционного анализа установило: в контрольной группе животных обратную зависимость Д и Θ_{Na} ($r = -0,68$), Д и Θ_K ($r = -0,56$), Э_K и АЛ ($r = -0,55$), Д и ВП ($r = -0,62$) и прямую

зависимость АЛ и ВП ($r = +0,95$), что указывало на тесную взаимосвязь центральных и периферических звеньев регуляции концентрационного механизма. В опытной серии обратную зависимость показали Д и Θ_K ($r = -0,96$), Θ_{Na} и Θ_K ($r = -0,53$), АЛ и Д ($r = -0,58$), АЛ и Θ_{Na} ($r = -0,88$), ВП и Θ_{Na} ($r = -0,84$); прямая зависимость была выявлена между показателями Д и Θ_{Na} ($r = +0,67$), АЛ и Θ_K ($r = +0,95$). Также у животных опытной группы отсутствовала связь показателей АЛ и ВП. Наличие обратной зависимости ВП и Θ_{Na} и отсутствие корреляции между АЛ и ВП свидетельствует о более раннем восстановлении физиологических механизмов регуляции в этой группе. Положительный эффект электростимуляции ЛГ наблюдался у 58% животных, что указывает на важную роль этой структуры в реализации компенсаторно-приспособительных механизмов регуляции функции почек при ТБ.

Состояние перекисного окисления липидов в почках в условиях экспериментальной травмы спинного мозга у крыс

Х.А. Кебедмагомедова, А.О. Таваков

Дагестанская государственная медицинская академия, г. Махачкала

Ранее в нашей лаборатории было показано, что в условиях экспериментальной травмы спинного мозга у животных перекисное окисление липидов (ПОЛ) отдельных тканей претерпевает различные изменения (Кебедмагомедова Х.А., 1994).

Целью настоящего исследования явилось изучение состояния свободнорадикального окисления в ткани почек через разные сроки после экспериментальной травмы спинного мозга. Кроме того, представляло интерес выяснить, в какой степени можно повлиять на характер ПОЛ введением экзогенных антиоксидантов, которые ингибируют радикальные процессы (Владимиров Ю.А., 1972).

Эксперименты проводились на 22 крысах. Полная поперечная перерезка спинного мозга производилась на уровне 7–8-го сегментов грудного отдела. Через трое суток после операции одна серия животных (12 крыс) получала по 0,25 мл 30% раствора токоферола в/м.

Животных забивали через 6 или 12 суток после операции спинного мозга. В гомогенатах почек изучали содержание малонового диальдегида (МДА) – конечного

продукта липопероксидации. Об изменении МДА судили по реакции с тиобарбитуровой кислотой (ТБК) по реакции Вильбуерна и сотрудников. Оптическую плотность при $\lambda = 532$ нм измеряли на спектрофотометре СФ-4.

Полученные данные свидетельствуют о том, что в условиях травмы спинного мозга стационарное течение ПОЛ, которое наблюдается при нормальном метаболизме, нарушается. Отмечается увеличение концентрации продуктов ПОЛ параллельно срокам перерезки. Обнаружено также, что введение токоферола приводило к равномерному снижению содержания продуктов липопероксидации в почках.

Следовательно, травма спинного мозга приводит к нарушению стационарного течения свободнорадикального окисления липидов клеточных мембран в ткани почек. Вероятно, это связано с нарушением уровня эндогенных (тканевых) антиоксидантов, которые регулируют процесс липопероксидации в норме. Об этом свидетельствует и факт снижения концентрации конечных продуктов ПОЛ в гомогенатах почек при введении токоферола экспериментальным животным.

Изменения системной гемодинамики и функционального почечного резерва у больных с диабетической нефропатией

В.В. Климонтов, И.А. Бондарь, Л.И. Желтова*, А.Н. Цибин*

Новосибирская государственная медицинская академия,

*** государственная областная клиническая больница, г. Новосибирск**

Цель исследования. Изучить изменения системной и почечной гемодинамики у больных сахарным диабетом I типа (СД I) и определить их роль в развитии ранних стадий диабетической нефропатии.

Материалы и методы. Обследовано 55 больных СД I типа, 25 мужчин и 30 женщин, от 16 до 49 лет ($28,8 \pm 2,3$ года), не имеющих выраженной ДН (протеинурии) и другой патологии почек. Длительность СД составила

в среднем $7,3 \pm 1,6$ года, варьируя от 3 месяцев до 23 лет. Системную гемодинамику изучали с помощью суточного мониторирования артериального давления (СМАД). Внутривисцеральную гемодинамику оценивали по величине функционального почечного резерва (ФПР). Экскрецию альбумина с мочой (ЭАМ) исследовали иммунохимическим методом.

Результаты. Больные СД с микроальбуминурией имели достоверно ($p < 0,05$) более высокие среднесуточные, дневные и ночные показатели систолического и диастолического АД в сравнении с пациентами с нормальной ЭАМ. Индекс времени диастолической гипертензии (процент измерений, при которых АД превышало норму) также был выше у этих больных. Суммарная частота артериальной гипертензии (АГ), диагностированной по критериям СМАД, составила 17% у больных с нормальной ЭАМ и 42% – у больных с микроальбуминурией.

Установлено, что 38% больных с нормоальбуминурией и 62% больных с микроальбуминурией не имели адекватного снижения АД ночью, то есть относились к типам «non-dipper» или «night-peaker». Подобранные профили АД рассматриваются как факторы риска сердечно-сосудистой патологии, а также поражения почек. Таким образом, пациенты с начинающейся ДН имели прогностически более неблагоприятные параметры системной гемодинамики: у них чаще выявлялась АГ

и нарушенный суточный ритм АД, чем у больных без нефропатии.

Снижение или отсутствие ФПР обнаружено нами у 40% больных. Отсутствие ФПР гораздо чаще выявлялось среди пациентов с микроальбуминурией (73%), чем у больных с нормальной ЭАМ (25%). Это соответствует представлениям о том, что высокое внутриклубочковое давление оказывает повреждающее влияние на базальную мембрану клубочков, приводит к повышению ее проницаемости и росту альбуминурии.

Сопоставление показателей СМАД и величины почечного резерва показало, что отсутствие ФПР наблюдалось у части пациентов с нормальным и даже пониженным АД, однако наибольшая частота потери резерва (71%) и наименьшие его показатели ($-7,2 \pm 3,2\%$) были характерны для больных с АГ. Это указывает на то, что системные гемодинамические изменения, хотя и не являются обязательными для развития гипертензии в клубочках, могут усугублять нарушения внутривисцеральной гемодинамики на самых ранних стадиях формирования нефропатии.

Заключение. Полученные результаты свидетельствуют о взаимосвязи изменений системной и внутривисцеральной гемодинамики у больных СД I типа и их роли в развитии ранних стадий ДН. СМАД и исследование ФПР целесообразно включать в программу обследования больных СД I типа с начинающейся нефропатией.

Применение аминсульфонокислоты таурина как нефропротекторного средства при инсулин-зависимом сахарном диабете в опытах *in vivo*

О.Л. Кулагин, М.Е. Абдалкин

Самарский государственный медицинский университет, г. Самара

Цель: изучить механизм действия аминсульфонокислоты таурина, по литературным данным, предотвращающей развитие нефропатии у крыс при экспериментальном сахарном диабете I типа.

Методы: опыты производились на лабораторных белых крысах с экспериментальным аллоксановым сахарным диабетом I типа, для воспроизведения которого им был введен внутривисцерально тетрагидрат аллоксана дважды с перерывом в неделю в дозе 150 мг/кг.

Результаты: при введении таурина внутривисцерально в дозе 2 мг/кг в течение месяца активность антиоксидантных ферментов каталазы и супероксиддисмутазы (СОД) в гомогенате тканей почек существенно повышалась. Активность СОД повышалась с $38,3 \pm 3,71$ АЕД/мг белка до введения препарата до $86,25 \pm 12,6$ АЕД/мг белка после введения препарата ($p < 0,001$); активность

каталазы возрастала с $8,63 \pm 1,64$ нм $H_2O_2 \cdot c^{-1} \cdot мг^{-1}$ до введения до $13,97 \pm 1,35$ нм $H_2O_2 \cdot c^{-1} \cdot мг^{-1}$ после введения ($p < 0,02$).

Обсуждение: полученные результаты объясняют литературные данные об эффективности применения таурина при экспериментальной диабетической нефропатии у крыс усилением антиоксидантной защиты тканей почек, заключающейся в повышении активности ферментов СОД и каталазы.

Выводы: таурин при длительном внутривисцеральном введении способен значительно увеличивать активность антиоксидантных ферментов каталазы и СОД в ткани почек, что может способствовать снижению риска развития диабетической нефропатии при сахарном диабете.

Роль печени и почек в элиминации рентгеноконтрастных средств

В.В. Лампатов

Кафедра фармакологии Алтайского медицинского университета, г. Барнаул

Существенное значение для фармакокинетики имеет скорость элиминации лекарственных веществ из организма. Основная роль в этом процессе безусловно принадлежит печени и почкам, представляющим функционально единую систему удаления чужеродных веществ из организма. В процессе эволюции на мембранах гепатоцитов и клеток эпителия почечных канальцев сформировались транспортные системы, имеющие определенные сходные характеристики. Хорошо, однако, известно, что, кроме транспортной функции, печень участвует в метаболизме попавших в организм ксенобиотиков, в том числе и лекарственных веществ. Метаболизируясь в печени, химические соединения изменяют свою первичную структуру и, становясь более полярными, экскретируются из организма почками.

В настоящее время известно огромное количество веществ, способных изменять активность ферментов монооксигеназной системы печени. Не исключено, что печеночный метаболизм химических веществ в условиях измененной активности микросомальных ферментов может привести к изменению элиминации этих веществ почками. Для проверки данного предположения были проведены опыты, в которых в качестве тест-вещества был использован омнипак, являющийся неионным контрастным средством и хорошо секретирующийся почками. В качестве веществ, выраженно повышающих активность микросомальных ферментов

печени, использовались классические индукторы двух типов: фенобарбитал и 3-метилхолантрен. Опыты проведены на белых беспородных крысах. Животные были разбиты на три группы: одна группа крыс служила контролем, животные второй и третьей групп получали фенобарбитал и 3-метилхолантрен соответственно.

Как показали эксперименты, величина максимального секреторного транспорта омнипака в контроле составила $0,47 \pm 0,01$ мкМ/мин, тогда как в группе крыс, получавших фенобарбитал, наблюдалось существенное снижение почечного транспорта контрастного средства до $0,28 \pm 0,02$ мкМ/мин ($p < 0,001$). Еще более выраженным оказалось влияние 3-метилхолантрена. В этих опытах секреция омнипака составила $0,19 \pm 0,02$ мкМ/мин ($p < 0,001$).

Таким образом, использованные индукторы вызвали существенное снижение секреторного почечного транспорта омнипака. Следует отметить, что в этих экспериментах не наблюдалось сколько-нибудь значимых изменений диуреза и скорости клубочковой фильтрации.

Поскольку опыты с введением индукторов проводились на 3-й день после окончания их введения, можно предположить, что полученные эффекты, наблюдающиеся при отсутствии индукторов в организме животных, вероятнее всего, связаны с метаболизмом омнипака в гепатоцитах, в результате чего образующиеся метаболиты, являющиеся более гидрофильными, чем исходное вещество, хуже секретируются почками.

Уровень оксида азота в плазме крови и моче как маркер хронизации гломерулонефрита

М.Г. Лиханова, М.К. Соболева, Т.П. Симантовская, Т.В. Зорькина, Н.М. Соболев, Н.М. Абдина

Новосибирская государственная медицинская академия, кафедра детских болезней лечебного факультета, муниципальная детская клиническая больница № 1, г. Новосибирск

Анализ данных литературы свидетельствует о возникшем в последние годы интересе исследователей к изучению оксида азота при воспалении вообще и при иммунно-воспалительных заболеваниях почек в частности (Зозуля О.В. и соавт., 1995; Gunaseker, Dillon M., 1998).

Определение концентрации оксида азота в плазме крови и моче у 46 детей при ОПСГН (группа контроля составила 28 пациентов) проводилось по методу L.G. Ignarro et al. (1987). Обнаружена взаимосвязь между клиническими вариантами течения ОПСГН (затяжным и циклическим течением процесса) и уровнем оксида азота в плазме крови и моче. В плазме крови у больных I группы (с затяжным течением заболевания) уже в дебюте заболевания уровень NO ($7,72 \pm 0,42$ мМ/мМ креатинина) в плазме был выше, чем у больных II группы (при циклическом течении процесса) – ($5,5 \pm 0,34$ мМ/мМ креатинина). Снижение уровня NO в плазме в I группе происходило более медленно. Более информативными оказались параметры концентрации оксида азота в моче больных: при затяжном течении процесса

по сравнению с циклическим течением болезни его повышение в моче выявлено в дебюте заболевания (в 15,4 раза и 13,8 раза – соответственно против параметров контроля). В динамике процесса параметры были сопоставимыми ($p > 0,5$), тогда как на 45-й день заболевания (при нормализации рутинных показателей) уровень NO в моче у больных II группы составлял $1,6 \pm 0,08$ мМ/мМ креатинина и превышал контрольный в 13,8 раза, тогда как в I группе уровень NO снизился более существенно: до $1,1 \pm 0,06$ мМ/мМ креатинина (по сравнению с контролем выше в 8,8 раза).

Таким образом, полученные данные позволяют предположить, что в группе больных с затяжным (ациклическим) течением процесса активность воспаления в почечной паренхиме сохраняется длительно (после нормализации рутинных показателей) и эти больные, возможно, составляют в последующем группу больных с хронизацией ОПСГН, либо, возможно, это является свидетельством первично-хронического процесса в почечной ткани.

Влияние регулятора энергетического обмена на окислительные процессы в почках при действии вибрации

Н.К. Мазина, В.А. Кудрявцев, В.В. Воробьева, Т.Р. Полушина, О.А. Булычева, С.Г. Захарова, М.М. Габдуллин, А.Ю. Кожевников
Кировская государственная медицинская академия, г. Киров

Повреждающие режимы вибрации влияют на окисление энергетических субстратов в почках, изменяя структуру эндогенного дыхания в сторону активизации FAD-зависимого звена дыхательной цепи митохондрий и снижения активности NAD-зависимого. Сукцинатоксидазная активность гомогената почек более устойчива к вибрации, чем глутаматоксидазная (Мазина Н.К. и др., 2003). Это свидетельствует о том, что в адаптацию к вибрационному фактору вовлекаются системы энергопродукции почечной ткани и развиваются фазные изменения их функционирования по типу биоэнергетической гипоксии, описанной для других повреждающих факторов, действующих *in vivo* (Лукьянова Л.Д., 1997).

Цель работы. Изучить изменчивость процессов тканевого окисления в почках при разных режимах экспериментальной вибрации на фоне введения регулятора энергетического обмена (РЭО) янтаря-антитокса (ЯА).

Материалы и методы. Кроликов-самцов подвергали общей вертикальной вибрации (ОВ) частотой 44 Гц и амплитудой 0,5 мм в течение 56 дней под защитой янтаря-антитокса, производства Натурфармацевтической компании (г. Томск), по 8,4 мг/кг/сут. Контролем служили интактные животные. Действие кратковременной (КЛВ) с частотой 31 Гц длительностью 30 минут и длительной (ДЛВ) локальной вибрации по 30 минут ежедневно 30 суток исследовали на крысах, получавших РЭО в дозе 100 мг/кг при КЛВ и 72 мг/кг/сут при ДЛВ. В гомогенате почек полярографически оценивали скорость эндогенного и субстратного дыхания, параметры его стимуляции и сопряжения, соотношение FAD- и NAD-зависимых составляющих дыхательной цепи по

чувствительности эндогенного дыхания к малонату и амиталу.

Результаты. Введение ЯА контрольным животным не вызвало достоверных изменений показателей тканевого дыхания почек. При КЛВ после предварительного 7-дневного введения ЯА доля малонат-чувствительного дыхания гомогената почек увеличивалась, а амитал-чувствительного – уменьшалась. Параметры стимуляции и сопряженности дыхания на сукцинате в отличие от глутамата возрастали по сравнению с животными, не получавшими РЭО, но не достигали уровня контроля. При ДЛВ под действием ЯА в структуре эндогенного дыхания произошли такие же изменения, тогда как сукцинатоксидазная активность увеличилась в 2 раза ($p = 0,015$). Чувствительность тканевого дыхания на NAD- и FAD-зависимых субстратах к 2,4-ДНФ (20 мкМ) свидетельствовала о разобщенности окисления и фосфорилирования. Действие ЯА при ОВ характеризовалось увеличением доли амитал-чувствительного дыхания на 68% ($p = 0,02$). Доля малонат-чувствительного дыхания, скорости окисления экзогенных субстратов, параметры стимуляции и сопряжения оставались на уровне интактных животных.

Заключение. Вибропротективное действие ЯА на мембранозависимые процессы окисления в системе энергопродукции почек более отчетливо нормализовало энергопродукцию при ДЛВ и ОВ, чем при КЛВ. Диапазон вибрационно-опосредованной изменчивости показателей тканевого дыхания под действием РЭО уменьшался с тенденцией к восстановлению активности NAD-зависимого звена дыхательной цепи. РЭО янтаря-антитокс оказывал нормализующее действие на систему энергопродукции почек при длительной вибрации.

Почечная гемодинамика и морфологические индексы активности и склероза у больных хроническим гломерулонефритом

С.А. Мартынов, М.Ю. Швецов, И.М. Кутырина, В.В. Кушнир, Б.Р. Джаналиев, Е.П. Голицина, В.А. Варшавский
Московская медицинская академия им. И.М. Сеченова, г. Москва

В экспериментальных моделях нефрита показана тесная связь между состоянием почечной гемодинамики и характером морфологических изменений в почечной ткани.

Цель исследования. Изучение взаимосвязи почечного кровотока со степенью иммунной активности и склероза почечной ткани у больных хроническим гломерулонефритом (ХГН).

Материалы и методы. В исследование были включены 14 больных (10 мужчин, 4 женщины). Средний

возраст больных – $33,5 \pm 1,8$ года. В группе обследованных больных среднее значение креатинина крови составило $1,4 \pm 0,5$ мг/дл, уровень суточной протеинурии $3,8 \pm 3,0$ г. Оценка почечной гемодинамики проводилась методом ультразвуковой доплерографии сосудов почек при помощи аппарата «GE Logic 400CL PRO Series» (США). Определялись систолическая, диастолическая и средняя скорости кровотока (V_s , V_d , V_m), индексы резистентности и пульсативности (RI, PI) в почечных (ПА), сегментарных (СА), междольевых (МА) и дуговых

(ДА) артериях. В нефробиоптатах были рассчитаны индексы активности (ИА) и склероза (ИС) полуколичественным методом. Выраженность каждого показателя оценивалась по трехбалльной шкале. Максимальный ИА мог достигать 21 балла, ИС – 24 балла.

Результаты. Морфологический ИА у обследованных больных в среднем составил $5,2 \pm 2,0$, ИС – $11,3 \pm 5,3$. Корреляционный анализ выявил тесную связь ИА с PI в СА ($r = 0,71, p < 0,01$), МА ($r = 0,54, p < 0,05$), ДА ($r = 0,92, p < 0,01$) и RI в СА ($r = 0,57, p < 0,05$) и ДА ($r = 0,93, p < 0,01$). Указанные взаимоотношения суммарного ИА с показателями сопротивления были обусловлены, в первую очередь, таким его компонентом, как пролиферация эндотелиальных клеток, которая достоверно коррелировала с PI и RI на уровне СА и МА ($p < 0,01$). ИС имел отрицательную достоверную корреляцию со скоростными показателями в ПА с Vd ($r = -0,63, p < 0,05$), СА с Vs и Vm ($r = -0,57, p < 0,05$ и $r = -0,56, p < 0,05$ соответственно) и МА с Vs ($r = -0,55, p < 0,05$), Vd ($r =$

$-0,69, p < 0,01$), Vm ($r = -0,60, p < 0,05$), а также положительную с PI и RI в ПА ($r = 0,55, p < 0,05$ и $r = 0,57, p < 0,05$ соответственно). Выраженность артериолосклероза таким же образом коррелировала со скоростными показателями, как и суммарный ИС: в ПА с Vd ($r = -0,64, p < 0,05$), СА с Vs и Vm ($r = -0,70, p < 0,01$ и $r = -0,61, p < 0,05$ соответственно) и МА с Vs ($r = -0,57, p < 0,05$), Vd ($r = -0,54, p < 0,05$), Vm ($r = -0,57, p < 0,05$).

Заключение. Таким образом, повышение индексов периферического сопротивления почечных сосудов, отражающее ригидность сосудистой стенки, было связано как с активностью иммунного воспаления, так и с выраженностью нефросклероза. Можно предполагать, что эти изменения в первом случае обусловлены вазоконстрикцией вследствие дисфункции эндотелия и дисбаланса между продукцией эндотелина и оксида азота, а во втором – склерозом артериол, который сочетается со значительным снижением скорости почечного кровотока.

Влияние хронической фтористой интоксикации на водно-солевой обмен у крыс

Н.Н. Михайлова, Е.В. Уланова, Д.В. Фоменко, Н.В. Кизиченко
ГУ НИИ КПГИПЗ СО РАМН, г. Новокузнецк

Производственный контакт со фтором и его соединениями приводит к развитию одной из наиболее многочисленных профессиональных патологий – флюорозу. Так, например профессиональный флюороз составляет до 70% всех профзаболеваний у рабочих алюминиевого производства. Тем не менее патогенез хронической фтористой интоксикации (ХФИ) остается малоизученным, особенно на функциональном уровне. Это диктует необходимость изучения влияния ХФИ на одну из важнейших систем поддержания гомеостаза – систему регуляции водно-солевого равновесия, эффекторным органом которого является почка. Известные литературные данные по этому вопросу малочисленны и противоречивы. Одни авторы полагают, что при флюорозе почки у человека не поражаются (Гирская, 1971; Богданов, Гембицкий, 1975), другие приводят данные о морфологических нарушениях почек при экзогенном введении фторидов (Jolly et al., 1973; Авцын, Жаворонков, 1981).

Цель работы – экспериментальное изучение влияния ХФИ на парциальные функции почек и водно-солевой обмен. ХФИ моделировали пассивным запаиванием белых лабораторных крыс среднетоксичной дозой фторида натрия с питьевой водой в концентрации 10 мг/л, что соответствует суточной дозе 3,5 мг/кг. Длительность эксперимента составила 60 дней. Критерием развития хронического флюороза являлась динамика содержания фтора и кальция в моче в ходе эксперимента, а также клиническая картина состояния животных. Через каждые 7 дней в обменных клетках производили забор мочи. Кровь забирали декапитацией. Биохимические показатели сравнивались с таковыми животных контрольной

группы. Парциальные функции почек рассчитывались по общепринятым формулам.

Анализ полученных данных показал, что ХФИ сопровождалась повышением потребления воды и полиурией, которая развивалась поступательно с 5–6-й недели введения фторида натрия в организм и достигала максимума к концу эксперимента (средний диурез увеличился с $2,6 \pm 0,2$ мл/100 г в сутки до $4,1 \pm 0,3$ мл/100 г в сутки). Полиурия развивалась на фоне 1,5-кратного снижения СКФ (с $486,8 \pm 21,7$ мл/100 г в сутки до $339,4 \pm 24,6$ мл/100 г в сутки) и 2-кратного повышения % экскретируемой фракции жидкости (с $0,6 \pm 0,8$ до $1,2 \pm 0,06$), что указывает на снижение реабсорбционной способности канальцевого аппарата нефрона и его роль в развитии полиурии при ХФИ. На фоне полиурии отмечалось 3-кратное увеличение натрийуреза и 1,5-кратное калийуреза. Исходный уровень фтора в моче ($0,7 \pm 0,02$ ммоль/л) через 2 недели с начала эксперимента увеличился в 5 раз, а уровень кальция ($1,2 \pm 0,09$ ммоль/л) снизился в 2,5 раза. На 3–5-й неделе оба показателя стабилизировались и достоверно не отличались от контрольных значений. С 6-й недели уровень фтора в моче поступательно повышался и к концу эксперимента достиг $18,8 \pm 1,4$ ммоль/л, что в 25 раз превысило фон. Содержание кальция в моче, начиная с 7-й недели, постепенно увеличивалось и составило $2,4 \pm 0,6$ ммоль/л, в 2 раза превысив фоновые значения. Биохимические показатели плазмы крови достоверно не отличались от контрольных значений, и лишь к концу эксперимента повысился уровень калия и кальция в 1,5 раза.

Таким образом, ХФИ приводит к нарушению почечных функций, что выражается в полиурии – целесообразной, на первый взгляд, реакции, обеспечивающей

эффективное выведение токсичного для организма фтора. Однако это нарушение не позволяет сохранить в организме физиологический уровень электролитов и приводит к нарушению метаболической картины, что подтверждается клиническим состоянием экспери-

ментальных животных (отставание в весе, постоянное намокание шерсти вокруг мочеиспускательного канала, «тигроидность» окраски эмали) и, наконец, гибелью 26% крыс от общего количества животных, получавших фторид натрия.

Действие фуросемида в условиях экспериментального аллоксанового диабета

И.И. Мунина, О.В. Самокрутова

Самарский государственный медицинский университет, г. Самара

Коррекция большинства экстренных патологических состояний предполагает применение мощных диуретиков, к которым относится фуросемид. Известно, что сам патологический процесс или его выраженность могут влиять на специфическую активность препарата: изменение эффективности, повышение вероятности развития побочных эффектов или появление даже токсичности. И то, и другое при фармакотерапии заболеваний крайне нежелательно, поэтому было интересно исследовать действие фуросемида в условиях аллоксанового диабета.

Опыты проводились на белых крысах массой тела 150–210 граммов. Сахарный диабет в экспериментальной группе вызывался введением аллоксана в дозе 5 мг/кг массы тела животного. Аллоксан вводился дважды с недельным перерывом. Фуросемид вводился внутривентрикулярно в оптимально действующей дозе для данного вида животного – 10 мг/кг. Интенсивность диуреза и салуреза изучалась по выделенной моче животных за 4 часа. Содержание электролитов в моче определялось методом пламенной фотометрии. Результаты выделительной функции почек экспериментальных крыс с диабетом сравнивались с данными контрольной группы.

Результаты опытов показали, что у крыс с аллоксановым диабетом изначально выше диурез, натрийурез и калийурез. Причем соотношение натрийурез/калийурез приближалось к 1, что указывает на возможную гипокалиемию у крыс. Фуросемид у интактных животных вызывал увеличение диуреза приблизительно в 7,04 раза, натрийуреза в 6,17 раза, калийуреза в 2,1 раза. У крыс с диабетом диурез вырос в 3 раза, натрийурез в 2,56 раза, калийурез в 1,39 раза.

Опыты на крысах доказывают, что специфическая активность фуросемида сохраняется даже в условиях грубой патологии, но может значительно уменьшаться, что требует увеличения средней терапевтической дозы. Интересным представляется тот факт, что фуросемид восстанавливает соотношение натрийуреза к калийурезу, и это позволяет предположить наличие защитного действия на почечный эпителий при диабетической нефропатии.

Фармакологическая основа эффективности растений семейства грушанковых при экспериментальном гломерулонефрите

Т.Н. Пензина, В.М. Брюханов, Я.Ф. Зверев

Кафедра фармакогнозии, кафедра фармакологии Алтайского медицинского университета, г. Барнаул

Ортилия однобокая, грушанка круглолистная и зимолобка зонтичная (семейство грушанковых) издавна применяются в народной медицине при заболеваниях почек и мочевого пузыря, отеках, простатите и др.

В результате фитохимического исследования в листьях ортилии, грушанки и зимолобки определено значительное количество фенольных соединений: арбутина, флавоноидов, дубильных веществ. Наличие в листьях изучаемых растений разнообразных биологически активных веществ фенольной природы дало повод рассматривать эти растения как перспективные для фармакологического исследования. В наших экспериментах выяснено, что отвары листьев данных растений обладают существенным диуретическим и натрийуретическим действием, проявляют выраженную антимикробную

активность в отношении энтеробактерий, псевдомонад, стафилококков, грибов рода *Candida*. Оказалось, что наибольшая фармакологическая активность присуща отвару листьев грушанки круглолистной, которая, наряду с отмеченными свойствами, обладает выраженным противовоспалительным эффектом. Мы посчитали возможным изучить влияние отвара листьев грушанки на течение экспериментального гломерулонефрита у крыс.

Гломерулонефрит воспроизводили по известному методу Masugi (1934). Данный нефрит достигается введением экспериментальным животным специфической нефротоксической сыворотки, полученной от другого животного при иммунизации его почкой первого. В результате у животных развивается диф-

фузный некротический гломерулонефрит, наиболее близкий к клиническим формам тяжелого нефрита человека. При 30-дневном применении отвара листьев грушанки течение экспериментального гломерулонефрита значительно облегчалось. Так, начиная с 5-го дня, происходило уменьшение выделения белка с мочой. В дальнейшем этот показатель стабилизировался и был на 40% ниже уровня протеинурии контрольных животных. В моче леченых крыс в значительной степени снижалась активность ферментов аланинаминопептидазы

и β -галактозидазы. Содержание продуктов азотистого обмена (мочевина, креатинин) в плазме крови увеличилось значительно в меньшей степени, чем в контроле.

Таким образом, выявлена диуретическая, противомикробная активность отваров листьев растений семейства грушанковых, а также противовоспалительное действие отвара листьев грушанки и показана его эффективность в условиях экспериментального гломерулонефрита.

Морфофункциональные особенности почек крыс под влиянием пренатального введения дексаметазона

А.В. Петрова, Н.Г. Иглина

Новосибирский государственный педагогический университет, Новосибирск

Целью данной работы было изучение влияния дексаметазона в период беременности на структурное и функциональное состояние почек крыс в постнатальном онтогенезе.

Эксперименты проводились на беременных крысах линии Вистар и крысятах в возрасте 60 дней. Животные были разделены на две группы: первую из них составляли экспериментальные самки, которым с первого дня беременности вводили синтетический глюкокортикоид – дексаметазон (0,1 мг/кг, внутривенно), вторую – контрольные животные, которым вводился физиологический раствор.

Парциальные функции почек изучали у 60-дневных крысят первого поколения. Перед началом эксперимента крыс взвешивали и помещали в обменные клетки. После сбора фоновой пробы мочи исследовалась реакция почек на пероральное введение водной нагрузки в объеме 5 мл на 100 г массы тела. Концентрацию электролитов в пробах мочи определяли методом пламенной фотометрии («FLAPHO-4») и рассчитывали по общепринятым формулам. Различия показателей между контрольными и опытными группами оценивались методом вариационной статистики по t-критерию Стьюдента и считались достоверными при $p \leq 0,05$.

Морфологический анализ показал, что в почках 20-дневных крысят опытной группы наблюдались следующие изменения: просветы капсул Шумлянско-Боумана были сужены или отсутствовали. В цитоплазме эпителиоцитов проксимальных и дистальных

канальцев присутствовали мелкие вакуоли; просвет канальцев местами отсутствовал. Однако сформировалось большее количество клубочков (контроль – $1,08 \pm 0,1$; опыт – $1,59 \pm 0,1$ /мкм², $p \leq 0,05$).

Для оценки функциональных возможностей почек крыс исследовалась реакция на водную нагрузку у животных обеих групп. Фоновые значения гидроуретической функции почек, особенно скорость клубочковой фильтрации, у экспериментальных крысят была достоверно ниже контроля. Экскреция натрия в опытной группе была на 30% ниже, чем в контрольной, а экскреция калия – снижена незначительно.

В ответ на введение 5% водной нагрузки отмечалось изменение экскреции воды и электролитов. Уровень диуреза в экспериментальной группе был достоверно выше, чем в контроле. При этом скорость клубочковой фильтрации и относительной реабсорбции жидкости у экспериментальных крысят на протяжении всего времени исследования была достоверно ниже контроля. Существенно снижалась экскреция натрия в опытной группе на протяжении всего эксперимента по сравнению с контролем. Влияние гипергидратации на калийуретическую функцию почек в обеих группах было не столь выражено.

Таким образом, введение дексаметазона в период беременности приводило к сужению просветов капсул и канальцев, компенсаторному увеличению числа клубочков, повышению диуреза за счет уменьшения относительной реабсорбции жидкости и торможению экскреции натрия у потомства I поколения.

Модификация фуросемидом гипертензивных реакций на вазоконстрикторные вещества

Н.Б. Сидоренкова, А.Г. Зальцман, А.В. Манукян
Алтайский государственный медицинский университет, г. Барнаул;
НИИ региональной патологии и патоморфологии СО РАМН, г. Новосибирск;
отделенческая клиническая больница, г. Барнаул

Диуретики до настоящего времени являются базисными средствами в лечении артериальной гипертензии. Известно, что их способность снижать артериальное давление обусловлена, в первую очередь, натрийуретическим и диуретическим эффектами. В то же время показано, что гипотензивное действие наиболее мощного салуретика – фуросемида – может наступать еще до возникновения диуретической реакции и проявляется снижением общего периферического сопротивления сосудов, что свидетельствует о возможности фуросемида изменять вазомоторные реакции кровеносных сосудов в ответ на их стимуляцию вазоконстрикторными веществами.

Целью настоящего исследования было изучение влияния петлевого диуретика фуросемида на контрактильные реакции изолированных кровеносных сосудов к физиологически активным веществам.

Материалы и методы. Исследования проведены в условиях острого эксперимента на 80 наркотизированных беспородных крысах-самцах массой 180–200 г. Вазоконстрикторные вещества (норадреналин, серотонин, ангиотензин-II) вводились животным в бедренную вену в дозах ED_{50} . Доза норадреналина составила 0,1 мг/кг, серотонина – 1 мг/кг, ангиотензина-II – 0,2 мг/кг. После получения стабильного прессорного эффекта внутривенно вводили фуросемид в дозе 30 мг/кг. Доза фуросемида была подобрана в предварительных проведенных экспериментах и не изменяла исходного уровня артериального давления на протяжении 60

минут. На фоне фуросемида (на 5-й, 30-й и 60-й минутах) вновь вводили вазоконстрикторы. Для оценки сосудистой реактивности на введение прессорных веществ определяли следующие показатели: амплитуду повышения артериального давления (R, мм рт. ст.), длительность гипертензивной реакции (t, с) и тангенс угла альфа ($tg \alpha$), характеризующий скорость нарастания прессорной реакции.

Результаты. В результате проведенных исследований установлено, что уже через 5 минут после введения фуросемида происходит снижение амплитуды артериального давления на введение норадреналина, серотонина и ангиотензина-II с $60,0 \pm 2,6$ до $46,2 \pm 6,8$ ($p < 0,05$), с $45,6 \pm 2,6$ до $30,9 \pm 6,8$ ($p < 0,05$), с $48,9 \pm 5,3$ до $37,3 \pm 4,1$ мм рт. ст. ($p < 0,05$) соответственно. Уменьшилась также длительность гипертензивной реакции, вызванной норадреналином, серотонином и ангиотензином-II, после введения фуросемида с $250,0 \pm 18,4$ до $189,1 \pm 9,9$ ($p < 0,05$), с $208,0 \pm 10,4$ до $149,1 \pm 6,9$ ($p < 0,05$), со $174,4 \pm 10,2$ до $154,1 \pm 6,5$ секунд ($p < 0,05$) соответственно, а также скорость гипертензивной реакции по изменению тангенса угла альфа. Подобная направленность изменений сохранялась через 30 и 60 минут после введения препарата.

Таким образом, в результате проведенных исследований установлено, что фуросемид не меняет базальный сосудистый тонус и обладает способностью снижать выраженность гипертензивных вазоконстрикторных реакций на серотонин, норадреналин и ангиотензин-II.

Особенности функционирования единственной молодой почки в условиях гипоксии

И.Г. Смирнова, А.И. Горанский
Карельский государственный педагогический университет, г. Петрозаводск

Известно, что односторонняя нефрэктомия приводит к гипертрофии клеток, которая обеспечивает надежное и устойчивое приспособление к функциональным нагрузкам. Моделирование гипоксических состояний при этом является объективным критерием для оценки индивидуальных реакций животных на кислородную недостаточность.

Целью нашей работы является характеристика некоторых показателей функционального состояния почки молодых мононефрэктомированных животных (ММНЖ) в условиях водной нагрузки (ВН), составляющей 2,5% от массы тела, со временем экспозиции 3 часа при действии острой барокамерной гипоксии (ОБГ) с «подъемом на высоту» 5000 м со скоростью 15 м/с.

Гипоксическая дизурия, возникающая у ММНЖ при сочетании данных воздействий, зависит от спазма сосудов единственной почки, что приводит к увеличению реабсорбции осмотически свободной воды и ее депонированию. Это позволяет почке осуществлять гомеостатическую функцию при ограниченной способности молодых животных к экскреции H^+ и проявлениях тенденции к ацидозу. Снижение под действием ОБГ реабсорбции Na^+ у ММНЖ сопровождается снижением экскреции K^+ . Появление гиперкалиемии является, возможно, результатом перемещения внутриклеточного калия во внеклеточное пространство. Концентрационный осмотический индекс при этом снижается по сравнению с условиями нормоксии, но почка ММНЖ

в условиях ОБГ продолжает работать в режиме осмотического концентрирования мочи. Секреция калия у молодых крыс по сравнению с условиями нормоксии снижается. Возникающая гиперкалиемия ингибирует секрецию простагландинов, которые играют роль в изменении чувствительности к вазопрессину. При снижении скорости клубочковой фильтрации, имеющем место у ММНЖ, в крови задерживаются и продукты азотистого обмена – мочевина и креатинин, о чем свидетельствует появление гиперазотемии.

Таким образом, в модели гипоксических состояний путем барокамерных подъемов выведение ВН

у ММНЖ лимитировано. При этом почечный ответ молодых животных сопровождается биологически целесообразной задержкой Na^+ в организме. По нашим данным, гипоксия являлась и калийсберегающим фактором для молодых крыс. У ММНЖ ОБГ угнетала фильтрационные процессы, доля которых в экскреции избытка жидкости уменьшается в процессе онтогенеза. Повышение концентрации креатинина и мочевины в крови и снижение диуретического ответа угрожают нарушением соотношения концентраций веществ, определяющих осмотический гомеостаз внутренней среды при гипоосмии.

Взаимосвязи между показателями перекисного окисления липидов (ПОЛ) и антиоксидантной защиты (АОЗ) плазмы крови больных хроническим гломерулонефритом (ХГН)

Ф.А. Тугушева, И.М. Зубина, В.В. Козлов*

Научно-исследовательский институт нефрологии,

*** лаборатория урологии Санкт-Петербургского государственного медицинского университета им. акад. И.П. Павлова, г. Санкт-Петербург**

Проведено определение величин показателей ПОЛ (уровни диеновых конъюгатов – ДК, малонового диальдегида – МДА) и АОЗ (содержание токоферола, общих восстановленных сульфгидрильных групп – Т-SH-групп), а также концентрации общих липидов (ОЛ) и белка (ОБ) плазмы крови у 361 пациента с ХГН. Для изучения взаимосвязей между изученными параметрами были рассчитаны величины коэффициентов линейной корреляции (r) и ранговой корреляции Спирмена (r_s).

Показано, что на фоне ХГН происходит накопление как первичных (ДК), так и вторичных (МДА) продуктов ПОЛ ($r = +0,16$, $p < 0,0019$; $r_s = +0,15$, $p < 0,0037$, $n = 354$). Кроме того, уровни изученных показателей положительно коррелируют с содержанием ОЛ: величины коэффициентов корреляции между содержанием ДК и ОЛ составляют $r = +0,58$ ($p < 0,0001$, $n = 361$) и $r_s = +0,49$ ($p < 0,0001$, $n = 361$), а между МДА и ОЛ: $r = +0,11$ ($p < 0,0312$, $n = 304$). Данные взаимосвязи вполне закономерны, так как ДК и МДА образуются в результате перекисной модификации липидов. Более слабая связь между уровнями МДА и ОЛ, скорее всего, определяется возможностью удаления МДА из крови с мочой и тем, что МДА легко образует ковалентные связи с аминокруппами аминокислот, белков и фосфолипидов с образованием так называемых оснований Шиффа.

Отрицательная корреляция между уровнями ОЛ и ОБ ($r = -0,19$, $p < 0,0001$; $r_s = -0,14$, $p < 0,0110$, $n = 352$) показывает разнонаправленность изменений содержания ОБ и ОЛ в плазме на фоне ХГН, для которого характерны грубые нарушения как липидного (гипер-

дислипидемии), так и белкового метаболизма (в частности в результате усиленного катаболизма протеинов и потери их с мочой).

Важнейший показатель системы АОЗ плазмы крови, уровень Т-SH-групп, положительно коррелирует с содержанием ОБ ($r = +0,22$, $p < 0,0001$; $r_s = +0,26$, $p < 0,0001$, $n = 303$) и альбумина ($r = +0,46$, $p < 0,0001$, $n = 201$). Последний является в плазме основным белком со свободной восстановленной сульфгидрильной группой и вместе с другими белками плазмы (α_2 - и β -глобулинами, трансферрином, церулоплазмином и иммуноглобулинами класса G) образует защитную (в первую очередь, в отношении клеток крови) антиоксидантную систему, эффективность действия которой зависит от достаточного уровня восстановленных тиолов. Таким образом, по уровню Т-SH-групп плазмы крови можно судить о суммарном антиоксидантном потенциале этой системы.

Таким образом, получены данные, свидетельствующие о взаимосвязи между основными и вспомогательными параметрами ПОЛ и АОЗ плазмы крови больных с ХГН. Степень этой связи не очень высока в силу того, что изученные компоненты разнообразны по своей химической природе и являются участниками различных метаболических процессов. Однако многообразие взаимосвязей и высокая (во всех без исключения случаях) степень ее достоверности позволяет говорить о совокупности изученных показателей, как об единой системе, характеризующей баланс антиоксидантных и прооксидантных компонентов крови.

К вопросу о функциональном почечном резерве

С.О. Фалалеева*, **Т.Е. Таранушенко***, **Л.Н. Анциферова**, **Л.В. Попова**,
Е.В. Гусева, **Н.К. Голубенко**, **О.В. Щеголькова**, **С.А. Курмышева**

* **Красноярская государственная медицинская академия,**
краевая детская больница, г. Красноярск

Величина функционального почечного резерва (ФПР) является маркером гломерулярной гиперfiltrации и последующего прогрессирования падения скорости клубочковой фильтрации (СКФ). Информация о наличии у пациента данных состояний является актуальным и в детской нефрологической практике, вместе с тем рекомендации по определению ФПР в педиатрии отсутствуют. Мы стали использовать применяемую в терапии методику определения ФПР с помощью дофамина у нефрологических больных детского возраста, но получили разноречивые результаты, которые и побудили нас сначала выполнить следующую работу.

Цель исследования: выяснение эффективности методики определения ФПР с использованием дофамина.

Материалы и методы: в исследовании приняли участие 16 волонтеров, не имеющих патологии со стороны мочевыделительной системы. ФПР в испытываемой группе (ИГ) был определен следующим образом: 1) прием натощак воды 20 мл/кг в течение 30 минут → 2) получасовой «отдых» → 3) опорожнение мочевого пузыря и сбор мочи в течение 60 минут с определением клиренса эндогенного креатинина (КЭК) за этот период времени (базовая СКФ) → 4) вновь прием воды 20 мл/кг в течение 30 минут → 5) получасовой «отдых» → 6) опорожнение мочевого пузыря и определение КЭК на фоне введения

0,5% раствора дофамина 3 мкг/кг/мин капельно в локтевую вену в течение 60 минут (стимулированная СКФ). Контрольных групп (КГ) в исследовании было три: в КГ № 1 вошли те же волонтеры, что и в ИГ (8 человек), КГ № 2 и КГ № 3 составили другие 8 добровольцев. ФПР в КГ определялся следующим образом: КГ № 1 – отсутствие в 6-м введения дофамина; КГ № 2 – исключены 4-й и 5-й; КГ № 3 – исключены 4-й и 5-й + отсутствие введения дофамина в 6-м. Сравнение показателей базовых и стимулированных диуреза и СКФ в каждой группе и между ИГ и КГ № 1, а также КГ № 2 и КГ № 3 проведено методом Уилкоксона. Сравнение прироста показателей диуреза и СКФ между ИГ и КГ № 2, а также КГ № 1 и КГ № 3 вычислено методом Манна–Уитни.

Результаты: стимулированная СКФ превышала базовую в ИГ, КГ № 1 и в КГ № 2 и была ниже базовой в КГ № 3. Во всех 4 группах различия по СКФ не являются достоверными. При этом в ИГ стимулированный диурез достоверно возрос относительно базового, а в КГ № 3 – достоверно снизился.

Заключение: использование вышеописанной методики для определения ФПР с помощью дофамина пока не представляется статистически обоснованным. Натрийуретическое действие дофамина является более выраженным, чем стимуляция им почечного кровотока.

Патогенетические механизмы нарушений водно-солевого обмена при остром перитоните

В.И. Шапошников

Кубанская государственная медицинская академия, г. Краснодар

Клинические наблюдения показали, что по мере прогрессирования воспалительного процесса в брюшной полости изменения минерального обмена приобретают совершенно определенную форму и характеризуются снижением концентрации натрия и хлора в крови и в моче с одновременным повышением их уровня во внутриклеточном пространстве (эритроцитах). Содержание же калия уменьшается как в клетках, так и в плазме крови. Заметно снижается уровень кальция (до 2,1 ммоль/л) и магния – (до 0,82 ммоль/л). При этом такие нарушения ионного равновесия сохранялись до 7–14 суток после операции, несмотря на проводимую корригирующую терапию. Если же в эритроцитах происходил быстрый рост уровня ионов натрия и уменьшение ионов калия, то прогноз заболевания был плохим. Снижение выделения натрия можно объяснить нарушением фильтрационной активности почек, на которую определенное влияние оказывает высокий уровень катехоламинов в крови.

Цель исследования. Определение характера участия минералокортикоидной функции надпочечников в ионных сдвигах и в прогрессировании острого перитонита.

Материалы и методы. С целью определения характера влияния надпочечников на изменения водно-солевого обмена при остром воспалении брюшины были проведены экспериментальные исследования на 47 беспородных собаках, у которых острый перитонит был вызван путем перевязки червеобразного отростка у основания и отсечения его верхушки. По данным Schumer с соавт. (1964), после этой манипуляции в брюшной полости собаки возникают изменения, сходные с патологическим процессом у человека при остром деструктивном аппендиците. Определение уровня 17-ОКС в крови проводили до операции и через 2–3, 7–8, 10–12 часов от начала развития перитонита.

Результаты. Наши экспериментальные данные свидетельствуют о том, что по мере развития перитонита

концентрация 17-ОКС в крови подопытных животных прогрессивно возрастает и составляет через 2–3, 7–8, 10–12 часов от начала постановки эксперимента соответственно: 220,0; 245,0; 388,0 мкг/л, при исходной величине 200,0 мкг/л. При алгоритмическом анализе экспериментальных данных выявлены 2 типа кривых реакций коры надпочечников, что отражает собой фазовый характер реакции этого органа в зависимости от исходного уровня глюкокортикоидов в плазме крови. В это время происходит снижение уровня аскорбиновой кислоты и обеднение коры надпочечников холестерином и липоидами.

Заключение. Проведенные экспериментальные исследования показали, что по мере прогрессирования острого перитонита наряду с нарушением функции почек возникает функциональная недостаточность

надпочечников, что неизбежно сопровождается тяжелыми расстройствами минерального обмена. Клеточная и внеклеточная дисгидрия при этом заболевании обусловлена быстрым выведением из организма воды, белков и солей. Из клеток во внеклеточное пространство поступает калий, а вовнутрь клеток устремляются ионы натрия и водорода, что сопровождается внутриклеточным ацидозом. Насыщение внеклеточной жидкости недоокисленными продуктами обмена на фоне уменьшения ОЦК приводит к повышению общего осмотического давления крови, для нормализации которого организм мобилизует воду из внутриклеточного пространства. Для коррекции описанных нарушений водно-солевого обмена в комплекс лечебных мероприятий показано включение перитонеального диализа.