

- процессов в норме и при повреждении почек: Автореф. дис. ... докт. мед. наук. – Киев, 1987. – 37с.
7. Гоженко А.И., Федорук А.С. Влияние предуктала на развитие и течение острой почечной недостаточности // Нефрология. – 2000. – Т.4, №1. – С.67-71.
  8. Ершова С.А. Дисфункция митохондрий у детей (обзор литературы) // Нефрология и диализ. – 2003. — Т.5, №4. – С.344-353.
  9. Коваленко А., Белякова Н., Романцов М. и др. Фармакологическая активность янтарной кислоты и ее лекарственные формы // Врач. – 2000. — №4. – С.26-27.
  10. Олійник С.А. До механізму мембранотропної, антиоксидантної та антитоксичної дії натрію сукцинату // Современные проблемы токсикологии. – 2001. — №3. – С.24-26.
  11. Наточин Ю.В. Физиология почки: формулы и расчеты. – Ленинград: Наука, 1974. – 59 с.
  12. Потапова А.В., Дзгоева Ф.У., Кутырина И.М. и др. Тубулоинтерстициальные нарушения при нефротоксическом действии антибиотиков // Урология и нефрология. – 1995. — №3. – С.11-14.
  13. Appel G. B. Aminoglycoside nephrotoxicity // Am. J. Med. – 1990. – Vol. 88, №3. – P. 16-20.

14. Mingeot-Leclercq M., Tulkens P.M. Aminoglycosides: nephrotoxicity. Antimicrob. Agents Chemother. 1999; 43: 1003-1012.

#### Резюме

#### КОРРЕКЦИИ ГЕНТАМИЦИНОВОЙ НЕФРОПАТИИ У БЕЛЫХ КРЫС ПУТЕМ ВВЕДЕНИЯ ЯНТАРНОЙ КИСЛОТЫ И ПРЕДУКТАЛА

*Владими́рова М.П., Котюжи́нская С.Г., Корнеенко Т.В., Кругман И.С.*

Проведенные исследования дают возможность рекомендовать для апробации использование янтарной кислоты и предуктала для коррекции нарушенных почечных функций в клинической практике при токсических нефропатиях, индуцированных гентамицином, а, возможно, и другими антибиотиками.

#### Summary

#### CORRECTIONS OF GENTOMYCINE-INDUCED NEPHROPATHY AT WHITE RATS BY INTRODUCTION OF THE AMBER ACID AND PREDUCTAL

*Vladimirova M.P., Kotuzhinskaya S.G., Korneenko T.V., Krugman I.S.*

The researches carried out enable to recommend for the further study the use of amber acid and preductal with the aim to correct damaged renal functions in clinical practice at toxic nephropathies, induced by gentamycine, and, probably, the other antibiotics.

УДК 612.014.462.1.612.46:616.61.002:615.009:547.412.133

### ОСМОРЕГУЛИРУЮЩАЯ ФУНКЦИЯ ПОЧЕК ПРИ ТОКСИЧЕСКИХ НЕФРОПАТИЯХ, ИНДУЦИРОВАННЫХ ЧЕТЫРЕХХЛОРИСТЫМ УГЛЕРОДОМ

*Гончарова Л.В., Кузьменко И.А.*

*Одесский государственный медицинский университет*

Физиологические механизмы гепатorenального взаимодействия являются важным звеном поддержания ионного, осмотического и волемиического гомеостаза организма человека и животных. Кроме того, данные экспериментальных исследований дают основание полагать, что параметры осмотического гомеостаза, во многом, допустимо рассматривать как результат закономерного распределения важнейших осмолитов (натрия, калия, хлора, остатка угольной кислоты и мочевины) во

внеклеточном и внутриклеточном секторах водного бассейна организма. Вместе с тем, особенность кровотока печени состоит в том, что в ее портальную вену непосредственно поступают органические и неорганические вещества, всасываемые в просвете кишечника, включая продукты ферментного распада углеводов и белков. Таким образом, логично допустить, что величина осмоляльности плазмы крови является важным фактором, оказывающим существенное влияние на функциональное

состояние печени. Исследования функции почек крыс, подвергшихся токсическому воздействию четыреххлористого углерода были проведены в условиях индуцированного диуреза с использованием 5% водной и осмотической (3% раствор хлорида натрия) нагрузок в соответствии с ранее описанной методикой (Берхин Е.Б., Иванов Ю.И., 1972).

Результаты исследований представленные в таблице 1 показали, что в условиях водной нагрузки у крыс экспериментальной группы, в сравнении с интактными животными, через 24 часа после подкожного введения  $CCl_4$  зарегистрировано умеренное повышение креатинина и мочевины в плазме крови. В свою очередь, изучение деятельности почек в условиях водной нагрузки показало, что в группе животных, получивших  $CCl_4$ , происходит достоверное увеличение концентрации белка в моче и его выделения почками на фоне недостоверных отличий значений диуреза. Кроме того, в экспериментальной группе животных установлено существенное повышение концентрации креатинина и осмолярности мочи, экскреции креатинина и ОАВ, в сравнении с интактными животными. Анализ деятельности почек с использованием клиренс-методов (табл.2) показал, что величина экскреции белка, стандартизированная

на 1 мл клубочкового фильтрата превышает аналогичный параметр в группе интактных животных. При этом, не найдено достоверных межгрупповых отличий значений стандартизированной экскреции ОАВ, а наиболее высокий уровень клиренса креатинина обнаружен в группе экспериментальных крыс. Таким образом, через 24 после введения  $CCl_4$  регистрируются умеренные изменения почек, из которых, с

Таблица 1

Функциональное состояние почек крыс через сутки после введения  $CCl_4$  в дозе 0,5 мл\100 г м. т.  $M \pm m$

Показатели	Водная нагрузка, n=10	Осмотическая нагрузка, n=10
Объем диуреза, мл\час	1,93±0,16	0,82±0,07 p<0,01
Концентрация белка, мг\л	75±6	119±9 p<0,01
Экскреция белка, мг\час	0,146±0,012	0,097±0,008 p<0,01
Концентрация креатинина, мкмоль\л	1998±165	3796±316 p<0,01
Экскреция креатинина, мкмоль\час	3,87±0,32	3,12±0,26
Осмолярность мочи, мосмоль\кг H <sub>2</sub> O	171±14	803±67 p<0,01
Осмолярность плазмы крови, мосмоль\кг H <sub>2</sub> O	297±3	317±4 p<0,01
Экскреция ОАВ, мосмоль\час	0,33±0,03	0,65±0,05 p<0,01
Концентрация мочевины, ммоль\л	68,7±5,8	140,2±11,7 p<0,01
Экскреция мочевины, ммоль\час	0,13±0,01	0,11±0,01
Концентрация фосфатов, ммоль\л	6,11±0,50	13,31±1,15 p<0,01
Экскреция фосфатов, мкмоль\час	11,84±0,99	10,67±0,88

p – показатель достоверности межгрупповых отличий;  
n – число наблюдений

Таблица 2

Функциональное состояние почек крыс через сутки после введения  $CCl_4$  в дозе 0,5 мл\100 г м. т. Данные клиренс-метода.  $M \pm m$

Показатели	Водная нагрузка n=10	Осмотическая нагрузка, n=10
Экскреция белка, мг\1 мл КФ	(4,69±0,39) x 10 <sup>-3</sup>	(2,83±0,24) x 10 <sup>-3</sup> p<0,01
Экскреция ОАВ, мосмоль\1 мл КФ	(10,64±0,89) x 10 <sup>-3</sup>	(20,33±1,97) x 10 <sup>-3</sup> p<0,01
Экскреция мочевины, мкмоль\1 мл КФ	4,24±0,35	3,52±0,29
Экскреция фосфатов, мкмоль\1 мл КФ	0,380±0,032	0,329±0,027
СКФ, мкл\мин	528±33	570±48

p – показатель достоверности межгрупповых отличий;  
n – число наблюдений

нашей точки зрения, наибольшего внимания заслуживает усиление протеинурии. Вместе с тем, наиболее значимым является снижение скорости клубочковой фильтрации и резкое повышение экскреции ОАВ. Найденные изменения деятельности почек, полностью, согласуются с данными патоморфологических исследований реакции почек животных экспериментальной группы на водную нагрузку, при которых установлены отчетливые признаки повреждения нефрона, как на сосудисто-клубочковом, так и на канальцевом уровнях, которые затрагивают, как проксимальный, так и дистальный отделы.

Ранее нами показано, что в условиях токсического поражения проксимального канальца различного генеза у крыс, использование нагрузки 3% раствором хлорида натрия сопровождается отчетливым приростом канальцевых потерь ОАВ, белка и фосфатов (Гоженко А.И. Карчаускас В.Ю.(1), Доломатов С.И., 2002; Гоженко А.И., Карчаускас В.Ю. (2) и др., 2002).

По нашим данным, нагрузка 3% раствором хлорида натрия у животных, получавших  $CCl_4$ , в сравнении с контрольной группой крыс, не оказывает существенного влияния на величину диуреза и экскреции ОАВ. В то же время, темпы выделения почками белка превышают контрольный уровень. В свою очередь, расчет стандартизированных значений экскреции белка и ОАВ подтверждают, что у крыс экспериментальной группы выделение почками белка и ОАВ в перерасчете на 1 мл клубочкового фильтрата выше, чем у интактных животных. При этом, скорость клубочковой фильтрации у крыс, получавших  $CCl_4$  под влиянием осмотической нагрузки изменяется незначительно, в то время, как в контрольной группе нагрузка 3% раствором хлорида натрия, в сравнении с водной, вызывает отчетливое повышение данного показателя.

Суммируя проведенные наблюдения состояния осморегулирующей функции почек крыс, в условиях интоксикации четыреххлористым углеродом, можно отметить, что, независимо от вида нагрузки, резких изменений величин осмоляльности плазмы крови на фоне введения ксенобиотика не найдено. Умеренное повышение величины осмоляльности мочи и экскреции ОАВ, при

водной нагрузке, происходит на фоне незначительных межгрупповых отличий скорости мочеотделения и двукратного повышения концентрации креатинина в моче. Кроме того, значение стандартизированной на 1 мл клубочкового фильтрата экскреции ОАВ, по данным водной нагрузки, достоверно не отличаются у животных контрольной и экспериментальной групп. Использование в качестве нагрузочной пробы 3% раствора хлорида натрия свидетельствует о том, что способность почек крыс, получавших  $CCl_4$ , к выведению из организма избыточных количеств ОАВ сохраняется, о чем свидетельствуют показатели осмоляльности плазмы крови и абсолютных величин экскреции ОАВ. Кроме того, уровень осмоляльности мочи, а следовательно эффективность ренальных механизмов к формированию концентрированной мочи сохраняется.

Результаты функциональных и морфологических исследований демонстрируют, что четыреххлористый углерод, наряду с гепатотоксическим эффектом, оказывает прямое повреждающее действие на сосудисто-клубочковый и канальцевый отделы нефрона. Однако, по данным функциональных пробы, признаков грубых нарушений деятельности почек не наблюдается. Тем не менее, следует обратить внимание, что в группе животных, получавших  $CCl_4$ , солевая нагрузка не приводит к приросту клиренса креатинина. Способность почек млекопитающих к повышению скорости клубочковой фильтрации (СКФ) под влиянием солевой (Гоженко А.И. и др., 2004) и белковой (Кучер А.Г. и др., 2004) нагрузок получила название почечного функционального резерва (ПФР). Количественным показателем ПФР является разность между исходными значениями клиренса креатинина (в нашем случае – водная нагрузка) и уровнями СКФ, стимулированной солевым раствором. Отсутствие ПФР, т.е. нулевой прирост СКФ, расценивается, как неблагоприятный ранний диагностический признак течения заболеваний почек (Возіанов О.Ф. та інші, 2003). Однако, снижению, или отсутствию ПФР в условиях экспериментальной почечной недостаточности, как правило, сопутствует резкое усиление почечных потерь белка, фосфатов и ОАВ действующими нефронами (Гоженко

А.И., Карчаускас В.Ю.(3) и др., 2004), чего не наблюдается у животных, подвергшихся воздействию четыреххлористого углерода. В то же время, эффективность осморегулирующей функции почек при осмотической нагрузке обеспечивается не за счет увеличения клубочковой фильтрации, а в результате снижения канальцевой реабсорбции. Следовательно, уменьшение ПФР компенсируется изменениями на канальцевом уровне регуляции.

Возможно, найденную особенность изменения функционального состояния почек при интоксикации  $CCl_4$ , можно рассматривать как один из характерных признаков данной экспериментальной модели, который обусловлен, как структурно-функциональными изменениями паренхимы печени и почек, так и состоянием внутрипочечных гуморальных механизмов регуляции тубуло-гломерулярной обратной связи.

#### Литература

1. Берхин Е.Б., Иванов Ю.И. Методы экспериментального исследования почек и водно-солевого обмена.-Барнаул.: Алтайское кн. изд., 1972.- 199 с.
2. Бобровкин Е.В. Метаболизм кальция и его регуляция в эксперименте со 120-суточной антиортостатической гипокинезией//Авиакосмич. и экологич. медицина.-1998.-№4.-С.56-57
3. Боголепова А.Е., Шахматова Е.И. Исследование роли простагландина  $E_2$  в регуляции мочеобразования при салурезе, водном и осмотическом диурезах у крыс//Российский физиологический журнал им. И.М.Сеченова.-2004.-Т.90,№11.-С.1411-1416
4. Возианов О.Ф., Гоженко А.И., Федорук О.С. Гостра ниркова недостатність. - Одеса: Одес.держ.мед.ун-т, 2003. - 376 с.
5. Возианов А.Ф., Гоженко А.И., Федорук А.С. Период вторичной олигурии в течении острой почечной недостаточности//Нефрология.-2003.-Т.7,№ 3.-С.29-34
6. Гоженко А.И. Энергетическое обеспечение основных почечных функций и процессов в норме и при повреждении почек: Дис. д-ра мед. наук.-Черновцы,1987.-368 с.
7. Запорожан В.М., Гоженко А.И., Москаленко Т.Я., Доломатов С.И., Якименко Л.В.,

Амбросійчук О.В. Метод діагностики фетоплацентарної недостатності в жінок за екскрецією антипірину в умовах водно-солевого навантаження // Медична хімія. - 2002. - Т. 4, №1. - С. 5-8

8. Наточин Ю.В. Основы физиологии почки.-Ленинград.:Медицина,1982.-207с.
9. Наточин Ю.В. Некоторые принципы эволюции функций на клеточном, органном и организменном уровнях (на примере почки и водно-солевого гомеостаза)//Журнал общей биологии.-1988.-Т.49,№3.- С.291-303

#### Резюме

### ОСМОРЕГУЛЮЮЧА ФУНКЦІЯ НИРОК ПРИ ТОКСИЧНИХ НЕФРОПАТІЯХ, ІНДУКОВАНИХ ЧОТИРЬОХХЛОРИСТИМ ВУГЛЕЦЕМ

*Гончарова Л.В., Кузьменко І.А.*

Результати функціональних і морфологічних досліджень демонструють, що чотирьоххлористий вуглець, разом з гепатотоксичним ефектом, має пряму ушкоджувальну дію на судинно-клубочковий і канальцевий відділи нефрону. Проте, за даними функціональних проб, ознак грубих порушень діяльності нирок не спостерігається. Зменшення ниркового функціонального резерву компенсується змінами на канальцевому рівні регуляції.

Можливо, знайдену особливість зміни функціонального стану нирок при інтоксикації  $CCl_4$ , можна розглядати як одну з характерних ознак даної експериментальної моделі, яка обумовлений, як структурно-функціональними змінами паренхіми печінки і нирок, так і станом внутрішньониркових гуморальних механізмів регуляції тубуло-гломерулярного зворотного зв'язку.

#### Summary

### OSMOREGULATING FUNCTION OF KIDNEYS AT TOXIC NEPHROPATHIES CAUSED BY CARBON TETRACHLORIDE.

*Goncharova L.V., Kuzmenko I.A.*

The results of functional and morphological researches show that carbon tetrachloride, alongside with hepatotoxic effect has direct damaging effect on vascular-glomerular and tubular parts of nephron. However, according to functional tests, attributes of rough infringements of activity of

kidneys it is not observed. Reduction of renal functional reserve is compensated by changes on tubular level of regulation. Probably, the peculiarity of kidneys functional condition at intoxication with carbon tetrachloride, may be one of characteristic attributes of the given

experimental model caused by both parenchyma structurally functional changes of liver and kidneys, and condition intrarenal humoral mechanisms of regulation tubular-glomerular feedback.

УДК 616.61-002.546.131.48

## О НЕФРОТОКСИЧЕСКИХ ЭФФЕКТАХ РАЗЛИЧНЫХ ДОЗ ХЛОРИДА КАДМИЯ

*Карчаускас В.Ю., Котюжинская С.Г.*

*Одесский государственный медицинский университет*

### Введение

Кадмий относится к широко распространенным ксенобиотикам и является одним из наиболее опасных токсических веществ. Установлено, что его ионы накапливаются в тканях почек, что во многом и обуславливает возникновение нефротоксических эффектов. Большинство исследователей придерживаются мнения о том, что индуцированная кадмием дисфункция канальцевого отдела нефрона является одним из основных патогенетических механизмов почечной недостаточности [1, 2]. Наряду с этим, имеются отдельные сообщения о том, что острые отравления дихлоридом кадмия сопровождаются не только повреждением канальцевого эпителия, но и отчетливым снижением скорости клубочковой фильтрации [3].

Выше изложенные положения явились основанием для изучения и анализа функционального состояния почек при кадмий-индуцированных повреждениях.

### Материалы и методы

Токсическую нефропатию у белых крыс-самцов моделировали путем однократного введения хлорида кадмия животным внутрибрюшинно в дозе 0,1 мг/кг и 1,0 мг/кг массы тела [4]. Исследования функционального состояния почек крыс проводили на 2 сутки в условиях водной нагрузки (введение внутривенно 5% воды от массы тела). Мочу собирали в течение 1 ч, крыс декапитировали под легкой эфирной анестезией. Концентрацию креатинина определяли фотометрически на спектрофотометре СФ-46 в реакции с пикриновой

кислотой, концентрацию фосфатов, хлоридов, белка и кальция также фотометрическим методом, осмоляльность – криоскопическим методом на осмометре 3D3 (США). Показатели функции почек рассчитывали с использованием формул [5]. Статистический анализ полученных данных с использованием компьютерного пакета программ «Excel» по критерию Стьюдента.

### Результаты

Нами было установлено, что введение дихлорида кадмия ( $\text{CdCl}_2$ ) в дозе 0,1 мг/кг массы тела сопровождается повышением уровня осмоляльности мочи и экскреции осмотически активных веществ (табл.1). Показатели концентрации креатинина в моче крыс исследуемой группы и его экскреции почками не имеют выраженных отличий в сравнении с контрольными показателями. В тоже время, в группе крыс, которым был введен кадмий, концентрация белка в моче и его экскреция в 4,5 раза выше, чем в контрольной группе животных. Важно подчеркнуть, что через 2 суток после введения  $\text{CdCl}_2$  обнаружено снижение содержания в моче эндогенных нитритов до  $3,2 \pm 0,5$  мкмоль/л против  $8,4 \pm 1,2$  мкмоль/л в контрольной группе животных.

Динамика показателей функционального состояния почек крыс после введения  $\text{CdCl}_2$  в дозе 1 мг/кг массы тела показала, что воздействие более высокой дозы не приводит к заметному изменению объема диуреза (табл. 2). Так же не найдено существенных межгрупповых отличий показателей осмоляльности мочи и выведения почками осмотически активных веществ. В тоже время отмечено уменьшение концен-