

zusammen mit der Polish Anatomical Society with the participation of the Association des Anatomistes. – 1997. – P. 105.

8. Hassi J. Frostbite, a common cold injury: challenges in treatment and prevention // Int. J. Circumpolar. Health. – 2000. Vol. 59, № 2. – P. 90-91.

Резюме

ВЛИЯНИЕ ЛОКАЛЬНОЙ
КРИОДЕСТРУКЦИИ КОЖИ НА
ДИНАМИКУ ФУНКЦИОНАЛЬНОЙ
АКТИВНОСТИ ПЕЧЕНИ И ЕЁ
КОРРЕКЦИЯ

Сван О.Б., Гудыма А.А.

В условиях криодеструкции кожи ранняя некрэктомия и применение лиофилизированных ксенотрансплантатов кожи свиньи предупреждает нарушения

функциональной активности печени на протяжении 14 суток после нанесения травмы. При отторжении трансплантата (к 21 суткам) отмечается реактивное ухудшение состояния печени.

Summary

INFLUENCE OF LOCAL CRYOLYSIS OF SKIN ON DYNAMICS OF FUNCTIONAL ACTIVITY OF LIVER AND ITS CORRECTION

Svan O.B., Gudima A.A.

In the conditions of cryolysis of skin early necrectomy and application of lyophilized xenodermografts skins pork are warned by violation of functional activity of liver during the first 14 days after the inflicted trauma. On a background tearing away of transplant (to 21 days) there is the reactive worsening of the state of liver.

УДК 591.462-007.271+591.461.2:599.323.4-003.96+591.149

АДАПТАЦИОННЫЕ РЕАКЦИИ ПОЧЕК У КРЫС С РАЗЛИЧНОЙ АКТИВНОСТЬЮ ENOS В РАННИЕ СРОКИ ПОСЛЕ ОБСТРУКЦИИ МОЧЕТОЧНИКА

Волошин В.В.

Донецкий государственный медицинский университет им. М. Горького

Впервые поступила в редакцию 23.07.2007 г. Рекомендована к печати на заседании ученого совета НИИ медицины транспорта (протокол № 5 от 05.10.2007 г.).

До настоящего времени в литературе нет достаточно полной информации о нарушении осморегулирующей функции почки после устранения обструкции мочеточника (ОМ). Значимость этой проблемы традиционно связывают с поддержанием водно-электролитного и осмотического гомеостаза организма [3, 9]. Кроме того, оценка адаптационных механизмов разведения и концентрирования мочи важна с позиции прогнозирования функциональной полноценности органа после устранения ОМ [4]. Совокупность длительно действующих патогенетических факторов, сопровождающих ОМ (стресс реакция, активация ренин-ангиотензиновой системы (РАС), нарушение

кортикального и медуллярного кровотока, воспаление) не поддается детальному изучению в клинических условиях, что затрудняет разработку ранних методов профилактики и лечения ренальных дисфункций [9, 10]. Одним из подходов, позволяющих ответить на существующие вопросы касательно патогенеза и степени выраженности ренальных дисфункций при ОМ, является экспериментальный, при котором на вполне корректной модели, воспроизводимой у крыс, возможно не только изучение динамики патологического процесса, но и оценка резервных возможностей почки после устранения ОМ [4, 5]. Учитывая конкурентные отношения РАС и оксида азота в регуляции

гемодинамики, функции почки и реализации воспалительно-репаративных процессов [6, 7], особого интереса заслуживает оценка ренальных дисфункций при различных вариантах баланса между данными регуляторными системами, определяющими по сути [8], выраженность первоначального повреждения, степень развития компенсаторно-приспособительных реакций и прогноз развития патологических процессов в почке после нарушения уродинамики [1].

Целью данной работы стало исследование адаптационных реакций почек у животных с различной чувствительностью AT1-рецепторов и активностью eNOS в ранние сроки после устранения ООМ.

Материал и методы исследования

Работа выполнена на 80 белых крыс линии Вистар массой 220 ± 15 г. В контрольную группу вошли 10 интактных крыс. 70 крысам моделировали ООМ в условиях гексеналового наркоза. После срединной лапаротомии рассекали стенку мочевого пузыря и через устье левого мочеточника в его просвет проводили ангиокатетер. Катетер проводили под кожей, свободный конец выводили на шею и присоединяли к пластиковой пробирке для сбора мочи. Брюшную стенку послойно ушивали. Через 2-е суток после операции катетер закрывали на 48 ч, что воспроизводило острое нарушение пассажа мочи, затем восстанавливали отток мочи из левой почки.

О состоянии PAC судили по чувствительности AT-1 рецепторов в тесте *in vitro*, которую оценивали по эффективной концентрации АнгII, вызывающей 50% агрегацию тромбоцитов. Оценку состояния eNOS проводили на основании ингибиторного анализа при использовании стимулятора (L-аргинин) и ингибитора (L-NAME) активности фермента. У интактных крыс EC_{50} Анг-II составила $0,85 \pm 0,05$ мкМ. После 48-часовой ООМ данный показатель повышался. Результаты *in vitro* теста продемонстрировали наличие

индивидуальных особенностей активности изученных систем и гетерогенность их реакции на ООМ, что позволило разделить экспериментальных животных на группы. Для дальнейших исследований ренальных дисфункций отобрали животных с повышением уровня EC_{50} АнгII на 10-35% (1 группа). Об активности eNOS судили по амплитуде изменения агрегации тромбоцитов при добавлении ингибитора и стимулятора фермента: L-NAME стимулировал Анг-II-индуцированную агрегацию тромбоцитов на 20-30%, а стимулятор отменял ее на 9-17 %. Во 2-ю группу вошли крысы с повышением EC_{50} АнгII (на 36-112 %), при этом проагрегантный эффект L-NAME составлял 35-43 %, тогда как L-аргинин отменял агрегацию тромбоцитов лишь на 3-7 %, что можно трактовать как исходно высокий уровень активности эндотелиальной NO-синтазы (eNOS) [1].

Оценку ренальных дисфункций проводили через 7 и 14 суток после устранения ООМ в базальных условиях (фон), при 5% водной и глюкозной нагрузках. Водную нагрузку (ВН) проводили натощак утром путем внутрижелудочного введения с помощью желудочного зонда водопроводной воды в объеме 5 мл на 100 г массы тела животного. Животных помещали в индивидуальные клетки без доступа к пище и воде, мочу собирали в течение 2 часов, фиксируя объем выделенной мочи из катетера, введенного в мочеточник. Это позволяло трактовать результаты применительно к функциональному состоянию постобструктивной почки (без участия контралатеральной почки). Концентрацию креатинина в пробах мочи и плазмы определяли фотометрически на спектрофотометре СФ-46 (Россия) в реакции с пикриновой кислотой. Осмолярность оценивали криоскопическим методом на осмометре «ОМКА 1Ц-01». Концентрацию натрия в моче и плазме определяли на фотометре ФПЛ-1 методом пламенной фотометрии. Для анализа парциальных функций почек использовали следующий набор показате-

лей: диурез, СКФ, экскреторная фракция натрия (EF_{Na}) и воды (EF_{H_2O}), клиренс осмотически активных веществ (C_{osm}), натрия (C_{Na}) и воды свободной от натрия ($C_{Na_{H_2O}}$), а также максимальную реабсорбцию осмотически свободной воды ($T_{H_2O}^C$) и глюкозы (T_m^G), и концентрационный индекс (U_{osm}/P_{osm}) рассчитывали по общепринятым формулам [3].

Результаты и их обсуждение

Использование функциональных нагрузочных проб позволяет исследовать мощность адаптационных механизмов (т.е. резервные возможности почек) и выявлять “скрытые” патофизиологические нарушения в нефронах. При водной нагрузке (ВН) через 7 суток после устранения у крыс обструкции мочеточника наблюдали изменение динамики водного диуреза. У экспериментальных животных зарегистрировано *продолгование* реакции выведения избытка воды при ВН у экспериментальных животных. Так, за 24 в 1-й группе постобструктивная почка выделяла на 11,31% ($p < 0,05$), а во 2-й группе – на 27,18% жидкости меньше ($p < 0,01$), чем интактные крысы. Если у интактных животных диурез на пике ответа на ВН повышался в 27,45 раза, то после ОМ уровень водного диуреза оказался ниже. Он возрос у животных 1-й группы в 24,03 раза, а во 2-й – в 16,57 раза по сравнению с фоновым показателем. Это во многом было обусловлено дефицитом прироста СКФ, отражая нарушение регуляторного звена в контроле ОЦК. При этом EF_{H_2O} у животных экспериментальных групп мало отличалась от фоновых значений: в 1-й группе имело место повышение величины показателя на 14,03% по сравнению с фоном ($p < 0,001$), во 2-й группе – на 13,37% ($p < 0,01$). При этом разница экскреции жидкости по сравнению с контролем составила 13,65% в 1-й группе и 22,16% ($p < 0,01$) – во 2-й. Изменение динамики ответа на ВН может быть обусловлено как системным нарушением регуляции водно-солевого обмена, так и локальными причинами – изменением структурно-

функционального состояния морфологических элементов почки и локальных систем их контроля [4]. Действительно, обструкция мочеточника сопровождается реакцией PAC, изменением экспрессии ЦОГ-1, ЦОГ-2, и различных изоформ eNOS, определяющими адаптацию структур почки к нарушению уродинамики и повышению внутритубулярного давления [2, 5]. Однако при этом неизбежно повреждение клеток тубулярного эпителия за счет: 1) механического стресса (растяжение стенки канальцев) 2) нарушения гемодинамики (ишемия и окислительное повреждение клетки), 3) дисрегуляторных нарушений [6, 7].

Форсированное выведение жидкости из организма при ВН связано с: а) ингибированием секреции вазопрессина и исключением из процесса реабсорбции воды СТ; б) снижением реабсорбции натрия в ПИК и ДИК нефрона, удерживающего воду в просвете канальцев и в) увеличением реабсорбции осмотически активных веществ в ТВЧПГ непроницаемой для воды [9]; г) частичным выведением избытка воды за счет вымывания осмолитов из мозгового вещества, сопровождающееся снижением кортикомедуллярного концентрационного градиента.

Исходя из этого, детального анализа требуют показатели, отражающие работу перечисленных структур нефронов и собирательных трубок. О состоянии ПИК можно судить по динамике показателя максимальной реабсорбции глюкозы (T_m^G) в условиях глюкозной нагрузки. Через 7 суток после ОМ T_m^G у животных 1-й и 2-й групп были снижены на 18,92% и 27,03% ($p < 0,01$), отражая степень повреждения ПИК и ограничения его резервных возможностей, проявляющееся и в условиях индуцированного водного диуреза. Причем к 14 суткам отмечены выраженные межгрупповые различия. Так, у животных 1 группы дефицит T_m^G по сравнению с интактными животными составлял 9,5%, отражая повышение реабсорбции в ПИК за вторую неделю

после ООМ на 11,67% ($p < 0,05$). В отличие от этого, во 2-й группе зарегистрировано ухудшение ситуации: T_m^G было ниже контрольных значений на 20,27%, свидетельствуя об усугублении структурно-функционального состояния ПИК. Причиной этого может быть как высокий уровень АнгиИ, так и гиперпродукция оксида азота. Помимо прямого повреждающего эффекта (апоптоз, активация свободнорадикального окисления) АнгиИ известен также как стимулятор провоспалительной активности эпителия ПИК [7]. Под его действием происходит активация экспрессии NF- κ B, обуславливающая продукцию RANTES и MCP-1, являющихся мощными хемокинами для моноцитов-макрофагов, и стимулирующих развитие воспаления в корковом веществе почки [6]. Повреждению тубулярного эпителия в почках крыс 2-й группы, вероятно, способствовала также гиперпродукция NO. Патогенетические эффекты избытка последнего могут быть связаны с: 1) гемодинамической реакцией и нарушением перитубулярного кровотока, 2) прямым ингибирующим эффектом на канальцевую реабсорбцию посредством повышения уровня цГМФ и ингибирования активности Na-K-АТФазы; 3) цитотоксическим действием, опосредованным ингибированием гемоксигеназы и экспрессии цитопротекторных ЭЭТ и ГЭТЕ [2], а также образованием пероксинитритов; 4) индукцией апоптоза через стимуляцию каспаз-8.

Не менее чувствительной мишенью к дизрегуляторным нарушениям после устранения ООМ, оказалась ТВЧПГ. Анализ параметров работы данного сегмента нефрона, а именно – клиренс осмотически свободной воды, показал следующее. В 1-й группе величина показателя в базальных условиях была ниже контроля на 16,67% ($p < 0,01$), а во 2-й – на 33,3% ($p < 0,001$), по сравнению с интактными животными, что отражает нарушением механизмов осмодиллюции после ООМ. В условиях адаптации при ВН величина данного показателя значимо возрастала.

Однако при этом дефицит адаптационных возможностей ТВЧПГ в постобструктивной почке крыс 1 группы составил 17,10%, а во 2-й группе – 37,63%, демонстрируя нарушение реализации компенсаторно-приспособительных реакций у животных с гиперактивностью PAC и eNOS. Интересно, что к 14-м суткам $C_{H_2O}^{Na}$ у крыс 1 группы в базальных условиях повысился на 50% по сравнению с предыдущим сроком, превысив контрольный показатель на 25%. Это может быть отражением компенсаторных процессов в нефронах после нарушения уродинамики при существующем дефиците проксимальной канальцевой реабсорбции. Во 2-й группе также намечалась положительная динамика данного показателя: $C_{H_2O}^{Na}$ возрос на 16,67%, приближаясь к данным у интактных крыс. Однако в условиях водной нагрузки $C_{H_2O}^{Na}$ у животных 1 группы оказался на 10,35% ($p < 0,05$), а во 2-й группе на 26,54% ($p < 0,01$) ниже, чем в контроле, отражая реальное состояние ТВЧПГ и ограничение адаптационных возможностей данного сегмента нефрона.

Результатом нарушения энергозависимой канальцевой реабсорбции в ПИК и ТВЧПГ стало выраженное повышение клиренса и EF_{Na} в условиях ВН. По сути, это означает, что снижение эффективности реабсорбции натрия при повреждении эпителиоцитов нефрона имеет одно положительное следствие, поскольку позволяет выводить больший избыток воды при индуцированном водном диурезе. Негативным следствием потери натрия помимо гипонатриемии, является нарушение кортико-медулярного концентрационного градиента. Высокая вероятность такового отражена в изменении фоновых значений таких показателей, как концентрационный индекс и клиренс осмотически активных веществ. Через 7 суток после устранения обструкции мочеточника U_{osm}/P_{osm} и C_{osm} на пике водного диуреза превышали показатели у интактных животных соответственно на 28,03% и 14,31% у животных

1-й группы и на 77,46% и 29,98% у крыс 2-й группы. Эти данные отражают неадекватные потери осмолитов почкой за счет вымывания ОАВ из внутреннего мозгового вещества органа и снижения кортико-медуллярного концентрационного градиента у животных со сниженной чувствительностью AT₁ рецепторов и гиперактивностью eNOS. По сути, эти изменения могут быть обусловлены нарушением медуллярного кровотока, а следовательно и перфузии юкстамедуллярных нефронов, длинные петли которых принимают участие в формировании противоточно-множительной системы почки. Кроме того, полученные данные могут отражать степень воспалительной реакции в ВМ, индуцированной сдавлением и ишемией, ведущих к повреждению структурных элементов ВМ.

Судя по данным функционирования почечной медуллы, репаративные процессы в ВМ у крыс с разной чувствительностью AT₁-рецепторов и активностью eNOS имели разную динамику. Через 2 недели после ООМ в 1-й группе в условиях водного диуреза выявлено снижение U_{osm}/P_{osm} и C_{osm} соответственно на 10,83% и 5,36% ($p < 0,05$), по сравнению с данными на 7 сутки. Во 2-й группе U_{osm}/P_{osm} оказался на 14,33% ($p < 0,05$), а C_{osm} – на 4,45% ($p > 0,05$) ниже, чем в предыдущий срок наблюдения. Однако при этом в 1 группе указанные показатели недостоверно отличались от таковых у интактных животных, а во 2-й группе U_{osm}/P_{osm} и C_{osm} были на 52,02% и 24,19% ($p < 0,01$) выше, чем в контроле. Эти данные свидетельствуют о низкой эффективности реализации осморегулирующего механизма поврежденными нефронами после ООМ на фоне неадекватной реакции PAC и eNOS, нарушение репаративной регенерации и гемодинамики (сохранение гиперперфузии) внутреннего мозгового вещества почки.

Таким образом, острое нарушение уродинамики ведет к ограничению резервных (адаптационных) возможностей почки. Одним из факторов, влияющих на

выраженность и характер ренальных дисфункций при ООМ, является нарушение гуморального контроля и реализации волюмо- и осморегуляции. Гиперактивность PAC и повышенная продукция NO повышают вероятность и степень выраженности нарушений парциальных функций почки.

Литература

1. Баринов Э.Ф., Бондаренко Н.Н., Сулаева О.Н., Волошин В.В. Состояние внутриклеточного сигнального пути NO-протеинкиназа G у крыс с различной чувствительностью AT₁-рецепторов при моделировании обструкции мочеточника // Вест. неотл. и восст. мед.– 2006.– Т. 7, № 4.– С. 679-682.
2. Баринов Э.Ф., Сулаева О.Н., Лам М.М. Метаболиты арахидоновой кислоты - детерминанты паренхиматозно-стромальных отношений в почках в норме и при патологии // Нефрология – 2006.– Т. 10, № 3.– С. 14-22.
3. Рябов С.И., Наточин Ю.В. Функциональная нефрология.– СПб.: Лань.– 1997, 304 с.
4. Cochrane A.L., Kett M.M. Renal Structural and Functional Repair in a Mouse Model of Reversal of Ureteral Obstruction // J. Am. Soc. Nephrol.– 2005.– Vol. 16, № 12.– P. 3623-3630.
5. Felsen D., Schulsinger D.A., Gross S.S. Renal hemodynamic and ureteral pressure changes in response to ureteral obstruction: the role of nitric oxide // J. Urol.–2003.– Vol. 169.– P. 373–376.
6. Hegarty N.J., Young L.S., Kirwan C.N. Nitric oxide in unilateral ureteral obstruction: effect on regional renal blood flow // Kidney Int.– 2001.– Vol. 59.– P. 1059–1065.
7. Hunyady L., Catt J.K. Pleiotropic AT₁ Receptor Signaling Pathways Mediating Physiological and Pathogenic Actions of Angiotensin II // Mol. Endocr.– 2005.– V. 20, № 5.– P. 953-970.
8. Salivon I., Polina N. Constitution and

- reactivity of the organism // J. Physiol. Anthropol. Appl. Human Sci.– 2005.– V. 24, № 4.– P. 497-502.
9. Schrier R.W. Body Water Homeostasis: Clinical Disorders of Urinary Dilution and Concentration // J. Am. Soc. Nephrol.– 2006.– Vol. 17.– P. 1820-1832.
10. Tatsuya N. Role of RAS in the Obstructed Kidney of Rats With Unilateral Ureteral Obstruction // Jpn. J. Pharmacol.– 2002.– V. 90.– P. 361–364.

Резюме

АДАПТАЦІЙНІ РЕАКЦІЇ НИРОК У ЩУРІВ
З РІЗНОЮ АКТИВНІСТЮ ENOS У
РАННІЙ ТЕРМІН ПІСЛЯ ОБСТРУКЦІЇ
СЕЧОВОДУ

Волошин В.В.

Метою даної роботи було дослідження адаптаційних реакцій нирок у тварин з різної чутливості АТ1-рецепторів і активністю eNOS у ранній термін після усунення обструкції сечоводу (ОС). Після 48-годинної ОС на підставі *in vitro* тесту експериментальних щурів розподілили на 2 групи: з помірною і вираженою реакцією АТ1-рецепторів і активністю eNOS. Показано, що ранніми наслідками гострого порушення уродинаміки є зниження енергозалежної канальцевої реабсорбції і порушення механізмів осморегуляції. Останнє обумовлено обмеженням адаптаційних можливостей товстої висх-

ідної частини петлі Генле і порушенням кортико-медулярного концентраційного градієнта. Виражене зниження чутливості АТ1-рецепторів і висока продукція NO підвищують імовірність і вираженість порушень парціальних функцій пособструктивної нирки.

Summary

RENAL ADAPTIVE REACTIONS IN RATS
WITH DIFFERENT ACTIVITY OF ENOS IN
EARLY TERMS AFTER URETERAL
OBSTRUCTION

Voloshin V. V.

The aim of this work was to estimate the adaptive renal reactions in rats with different sensitivity of AT1-receptors and activity of eNOS in early terms after reversible ureteral obstruction. After 48-h unilateral ureteral obstruction rats were subdivided into 2 groups according to sensitivity of AT1 receptors and activity of eNOS. It is shown that early results of acute alteration of urine passage are decrease of energy-dependent tubular reabsorption and alteration of osmoregulation mechanisms. These changes were due to limitation of adaptive abilities of Henle's loop and alteration of cortico-medullary concentrating gradient. High decline of AT1-receptors and hyperproduction of NO increase the probability and degree of renal dysfunction development in postobstructive kidney.

УДК УДК 591.462-007.271+591.461.2:599.323.4-003.96+591.149

РОЛЬ NO В РАЗВИТИИ ТУБУЛО-ИНТЕРСТИЦИАЛЬНЫХ НАРУШЕНИЙ ПРИ ДИАБЕТИЧЕСКОЙ НЕФРОПАТИИ У КРЫС

Баринов Э.Ф., Григорян Х.В., Терещук Б.П.

Донецкий государственный медицинский университет им. М. Горького,
Украина

Впервые поступила в редакцию 28.09.2007 г. Рекомендована к печати на заседании ученого совета НИИ медицины транспорта (протокол № 5 от 05.10.2007 г.).

Несмотря на то, что диабетическая нефропатия протекает по типичному сценарию гломерулопатий, ключевым морфологическим критерием прогнозирования течения и исхода заболевания явля-

ется глубина тубуло-интерстициальных нарушений. Одним из механизмов поражения канальцев и стромы почки при нефропатиях различного генеза сахарном диабете является широко обсужда-