

сердце при стрессе, а также некрозе миокарда, воспроизведенном после перенесенного стресса // *Вопр. мед. химии* – 1990. – Т.36, №1. – С. 19-22. 18. *Antaraki A., Ang K.L., Antoni F.A.* Involvement of casyculin A ingibitable protein phosphatases in the cyclic AMP signal transduction pathway of mouse corticotropin tumour (AtT20) cells // *Br.J.Pharmacol.* – 1997. – V.121, N5. – P. 991-999. 19. *Chia-vegatto S., Scavone C., Canteras N.S.* Nitric oxide synthase activity in the dorsal periaqueductal gray of rats expressing innate fear responses // *NeuroReport.*— 1998.— V.9, N4.— P. 571-576. 20. *Kunig J.F., Klippel P.A.* The rat brain. A stereotaxis atlas of forebrain and lower part of the brain stem.— Baltimore: The Williams and Wilkins Company, 1963.— 162p.

THE INFLUENCE OF PRENATAL STRESS ON THE CONTENT OF CYCLIC NUCLEOTIDES IN THE BRAIN STRUCTURES OF MALE RATS

S.S.Tkachuk

Abstract. We have studied the influence of prenatal stress on the basal and stress-induced levels of the cyclic nucleotides in the septum, preoptic area, mediobasal hypothalamus and amygdala. It has been found out that prenatal stress caused an increase of the basal content of cAMP in the preoptic area, mediobasal hypothalamus and an elevation of the basal content of the cGMP in the septum, preoptic area and amygdala. Immobilisation of the animals of this group increased the content of the cyclic nucleotides in all the studied structures and decreased the cAMP/cGMP correlation because of predominant growth of cGMP.

Key words: prenatal stress, immobilized stress, cAMP, cGMP, brain structures.

Bukovinian State Medical Academy (Chernivtsi)

УДК 616.61-008.64-085.254

О.С.Федорук

ВПЛИВ ЛІПІНУ НА ФУНКЦІЮ НИРОК ПРИ ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНІЙ ГОСТРІЙ НИРКОВІЙ НЕДОСТАТНОСТІ ШЕМІЧНОГО ГЕНЕЗУ

Кафедра факультетської хірургії, очних та ЛОР-хвороб (зав. – проф. І.Ю. Полянський)
Буковинської державної медичної академії

Резюме. У досліджах на білих щурах встановлено, що гостра ішемія нирок (перев'язування ниркових судин на 1 год) призводить через 48 годин до виникнення олігуричної стадії гострої ниркової недостатності (ГНН). Внутрішньоочеревинне введення щурам 50 мг/кг ліпіну, який володіє мембраностабілізуючим та антиоксидантним ефектами, підвищує швидкість клубочкової фільтрації та збільшує інтенсивність каналцевого транспорту натрію. Нефропротекторні властивості ліпіну свідчать про перспективи застосування цього препарату в комплексному лікуванні ішемічних форм ГНН.

Ключові слова: нирки, ішемія, ліпін, фільтрація, реабсорбція.

Вступ. Відомо, що ГНН преренального типу розвивається внаслідок пошкодження ниркових каналців зі зниженням інтенсивності каналцевих

процесів транспорту та клубочкової фільтрації, що виникають при раптовому порушенні ниркової гемодинаміки [1,2,3]. Раніше нами було показано, що введення антиоксиданту токоферолу зменшує ступінь ретенційної азотемії при експериментальній ГНН [2]. Нефропротекторні препарати з антиоксидантними та мембраностабілізуючими властивостями використовуються для лікування ГНН різної етіології [3,4,6,7]. Одним із нових препаратів, що володіє мембранопротекторною дією є ліпін, який з успіхом застосовується в комплексному лікуванні перитоніту [4,5]. Вплив цього препарату на функціональний стан ішемізованих нирок практично не вивчений.

Мета дослідження. Дослідити вплив ліпіну на функцію нирок у щурів з гострою нирковою недостатністю ішемічного генезу для з'ясування перспектив його клінічного застосування.

Матеріал та методи. Досліди проведено на 28 статевозрілих білих щурах-самцях масою 120-140 г. Експериментальну ішемічну ГНН викликали перетисканням ниркових судин обох нирок на 1 год з лапаротомічного розтину (1 група). У роботі використовували препарат ліпін, основну частину якого складає фосфатидилхолін. Це білий порошок, що добре суспензується у воді та сольових розчинах з утворенням ліпосом. Ліпін вводили щурам внутрішньоочеревинно в дозі 50 мг/кг маси тіла щура 2 рази на добу впродовж 2 діб після ішемії нирок (2 група). Контролем при ішемічній ГНН служили тварини, яким проведено лише лапаротомію. Функцію нирок у всіх групах вивчали через 48 год після ішемії за умов індукованого водного діурезу, що досягався введенням зондом у шлунок водопровідної води, підігрітої до 37°C в об'ємі 5% маси тіла щура. Сечу збирали впродовж 2 год після водного навантаження. Концентрацію креатиніну в сечі визначали за Фолінім (Е.Б. Берхин, Ю.И. Иванов, 1972), у плазмі крові – за Поппером у модифікації А.К. Мерзона (1970); вміст білка в сечі - за кількісним сульфосалциловим методом (А.И. Михеева, И.А. Богодарова, 1969); концентрацію натрію і калію в плазмі крові й у сечі - за методом полум'яної фотометрії на ФПЛ-1. Показники діяльності нирок розраховували за формулами Ю.В. Наточина (1974).

Абсолютні величини показників діяльності нирок стандартизовані перерахунком на 0,1 кг маси тіла щура або на 100 мкл клубочкового фільтрату. Отримані дані статистично оброблені на РС IBM-586 за програмою "Statgraphics".

Результати досліджень та їх обговорення. Ішемія нирок призводить до значних порушень діяльності судинно-канальцевого апарату нирок з розвитком олігуричної стадії ГНН. Через 48 год після моделювання ішемії нирок виявлено (табл. 1) вірогідне зменшення діурезу за рахунок значного зниження швидкості клубочкової фільтрації, що зумовило розвиток ретенційної гіперазотемії: концентрація креатиніну в плазмі крові зростала майже в 5 разів.

Поряд із порушеннями діяльності судинно-клубочкового апарату нефрону клубочкової фільтрації виявлено зменшення канальцевої реабсорбції води, вірогідне збільшення екскреції білка, особливо стандартизованої за клубочковою фільтрацією, що вказує на пошкодження ниркових канальців. Значно зростала концентрація калію в сечі та його екскреція.

Найбільші зміни спостерігалися з боку ниркового транспорту натрію:

Таблиця 1

Функціональний стан нирок щурів через 48 год після ішемії і при введенні ліпіну за умов водного діурезу ($x \pm Sx$)

Показники, що вивчалися	Контроль (n = 14)	Ішемія (n = 7) 1 група	Ішемія + ліпін (n = 7) 2 група
Діурез, мл/2 год	3,81 ± 0,39	2,43 ± 0,22 p < 0,01	3,47 ± 0,21 p ₁ < 0,001
Концентрація креатиніну в сечі, ммоль/л	0,68 ± 0,05	1,48 ± 0,09 p < 0,001	0,97 ± 0,13 p ₁ < 0,01
Концентрація креатиніну в плазмі, мкмоль/л	70,86 ± 8,45	318,56 ± 60,07 p < 0,001	197,60 ± 27,35 p < 0,001
Концентраційний індекс креатиніну, од.	10,57 ± 1,65	5,74 ± 0,90 p < 0,05	5,47 ± 1,22 p < 0,01
Екскреція креатиніну, мкмоль/2 год	2,63 ± 0,36	3,48 ± 0,20 p < 0,05	3,33 ± 0,39
Швидкість клубочкової фільтрації, мкл/хв	339,79 ± 61,89	115,38 ± 19,83 p < 0,01	160,42 ± 38,32 p < 0,05
Реабсорбція води, %	89,02 ± 1,32	78,76 ± 3,31 p < 0,05	78,27 ± 3,94 p < 0,05
Концентрація білка в сечі, ммоль/л	0,03 ± 0,002	0,26 ± 0,01 p < 0,001	0,09 ± 0,007 p < 0,001; p ₁ < 0,001
Екскреція білка, мг/2 год	0,13 ± 0,02	0,63 ± 0,06 p < 0,001	0,32 ± 0,02 p < 0,001; p ₁ < 0,001
Екскреція білка/100 мкл клубочкового фільтрату	0,04 ± 0,006	0,65 ± 0,09 p < 0,001	0,23 ± 0,03 p < 0,001; p ₁ < 0,001
Концентрація калію в сечі, ммоль/л	5,64 ± 0,60	23,33 ± 3,59 p < 0,001	4,38 ± 1,35 p ₁ < 0,001
Екскреція калію з сечею, мкмоль/2год	21,82 ± 3,40	53,39 ± 6,22 p < 0,001	14,83 ± 4,29 p ₁ < 0,001
Співвідношення натрію та калію в сечі, од.	0,08 ± 0,009	0,51 ± 0,10 p < 0,001	0,22 ± 0,03 p < 0,001; p ₁ < 0,01

Примітка: p - ступінь вірогідності різниць показників, що вивчалися, у порівнянні з контролем;
p₁ - ступінь вірогідності різниць показників у 1-й та 2-й групах тварин;
n - число спостережень.

концентрація в сечі та екскреція цього електроліту зростали більш ніж на порядок (табл. 2). При цьому в сечі різко зросло співвідношення концентрацій натрію та калію, що опосередковано вказує на переважну локалізацію пошкодження в проксимальних канальцях нирок. Значне збільшення стандартизованої за об'ємом клубочкового фільтрату екскреції натрію свідчить про пошкодження канальцевих структур нирок - навіть за умов обмеження фільтраційного завантаження нефронів натрієм кліренс цього електроліту зростав майже у 20 разів. Пошкодження ниркових систем транспорту натрію відбувалося як на рівні проксимального, так і дистального відділів нефрону. Порушення механізмів облігатної та факультативної реабсорбції натрію

приводило до розвитку гіпонатріємії та активації механізмів тубулогломерулярного зворотного зв'язку з розвитком ретенційної гіперазотемії [1].

Таблиця 2

Показники іонорегулюючої функції нирок у щурів через 48 год після ішемії і при введенні ліпіну за умов водного діурезу ($\bar{x} \pm S_x$)

Показники, що вивчалися	Контроль (n = 14)	Ішемія (n = 7) 1 група	Ішемія + ліпін (n = 7) 2 група
Концентрація натрію в сечі, ммоль/л	0,48 ± 0,09	10,88 ± 2,92 p < 0,01	1,06 ± 0,25 p < 0,05; p ₁ < 0,01
Екскреція натрію мкмоль/2 год	1,86 ± 0,34	23,36 ± 4,54 p < 0,001	3,64 ± 0,94 p ₁ < 0,001
Екскреція натрію, мкмоль/100 мкл клубочкового фільтрату	0,58 ± 0,10	28,38 ± 6,31 p < 0,001	2,01 ± 0,42 p < 0,01; p ₁ < 0,001
Концентрація натрію в плазмі, ммоль/л	142,57 ± 1,96	131,94 ± 2,94 p < 0,01	136,50 ± 1,69 p < 0,05
Фільтраційний заряд натрію, мкмоль/хв	48,17 ± 9,74	15,22 ± 2,44 p < 0,01	21,89 ± 4,47 p < 0,05
Фракція натрію, що екскретується, мкмоль/хв	0,016 ± 0,004	0,19 ± 0,04 p < 0,001	0,03 ± 0,013 p ₁ < 0,01
Абсолютна реабсорбція натрію, мкмоль/хв	48,15 ± 9,73	15,03 ± 2,46 p < 0,01	21,86 ± 4,46 p < 0,05
Відносна реабсорбція натрію, %	99,97 ± 0,004	98,75 ± 0,55 p < 0,05	99,86 ± 0,03 p < 0,05; p ₁ < 0,05
Кліренс натрію, мл/2 год	0,01 ± 0,003	0,18 ± 0,04 p < 0,001	0,03 ± 0,013 p ₁ < 0,01
Концентраційний індекс натрію, од.	0,003 ± 0,001	0,080 ± 0,016 p < 0,001	0,008 ± 0,004 p ₁ < 0,05
Кліренс безнатрієвої води, мл/2 год	3,83 ± 0,39	2,25 ± 0,24 p < 0,01	3,44 ± 0,21 p ₁ < 0,01
Дистальний транспорт натрію, мкмоль/2год	553,45 ± 59,82	297,25 ± 31,17 p < 0,01	470,02 ± 29,14 p < 0,05; p ₁ < 0,001
Дистальний транспорт натрію, мкмоль/100 мкл клубочкового фільтрату	1,58 ± 0,26	2,15 ± 0,27	2,44 ± 0,44
Проксимальна реабсорбція натрію, ммоль/2год	5,23 ± 0,44	1,49 ± 0,28 p < 0,001	2,25 ± 0,30 p < 0,001; p ₁ < 0,05
Проксимальна реабсорбція натрію, ммоль/ 100 мкл клубочкового фільтрату	12,77 ± 0,25	10,61 ± 0,54 p < 0,01	11,17 ± 0,49 p < 0,05

Примітка: p - ступінь вірогідності різниць показників, що вивчалися, у порівнянні з контролем;
p₁ - ступінь вірогідності різниць показників у 1-й та 2-й групах тварин;
n - число спостережень.

Введення ліпіну позитивно впливало на функціональний стан нирок у післяішемічному періоді (табл. 1). Призначення цього препарату відновлювало рівень діурезу, значно зменшувало концентрацію натрію в сечі та екскрецію цього електроліту. Покращання каналцевих процесів ниркового транспорту натрію супроводжувалося зменшенням ступеня ретенційної гі-

перезотемії внаслідок підвищення швидкості клубочкової фільтрації. Проте зазначимо, що зміни останніх показників не мали певного ступеня вірогідності внаслідок високої варіабельності індивідуальних даних. Концентрація калію в сечі та його екскреція знижувалися та досягали контрольних рівнів.

Одночасно виявлено значні позитивні впливи ліпіну на процеси транспорту натрію в нефроні (табл.2). На фоні певного зростання фільтраційного заряду натрію спостерігали значне зменшення концентрації та екскреції натрію, зумовлене підвищенням як абсолютної, так і відносної реабсорбції натрію, що в цілому вірогідно зменшувало його концентраційний індекс та кліренс. Позитивні зміни з боку транспорту натрію в нефроні відбувалися як у проксимальному, так і в дистальному каналцях: абсолютні та стандартизовані величини реабсорбції натрію в обох відділах нефрону збільшувалися за підвищення кліренсу безнатрійової води.

Таким чином, ішемічні пошкодження нирок, які виникають внаслідок одноденної теплової ішемії через 2 доби проявляються у вигляді порушень з боку каналцевих процесів транспорту натрію, протеїнуриєю, а також зниженням клубочкової фільтрації з розвитком ретенційної гіперазотемії. Введення ліпіну значно зменшує ступінь ішемічного пошкодження нирок. Це відбувається тому, що ліпін сприяє відновленню клітинних мембран нефроепітелію за рахунок мембранстабілізуючої і антиоксидантної дії [4,5].

Висновки.

1. Ішемія нирки впродовж 1 год викликає у щурів олігуричну форму гострої ниркової недостатності, що через 2 доби проявляється значними порушеннями клубочкової фільтрації та каналцевої реабсорбції.

2. Типовими проявами порушення функції нирок при ішемічній ГНН слід вважати падіння швидкості клубочкової фільтрації з розвитком ретенційної гіперазотемії, зростання екскреції натрію та білка з сечею.

3. Введення щурам ліпіну значно зменшує ступінь ішемічних пошкоджень функції нирок шляхом позитивного впливу на процеси каналцевого транспорту води та іонів, що підвищує рівень клубочкової фільтрації та зменшує важкість ГНН.

Література. 1. *Гоженко А.И.* Энергетическое обеспечение основных почечных функций и процессов в норме и при повреждении почек: Автореф. дис. ... докт. мед. наук.-Киев, 1987.- 35 с. 2. *Гоженко А.И., Свирский А.А., Доренский В.С., Федорук А.С.* Принципы фармакологической коррекции острой нитритной интоксикации //Труды научно-практ. конф. „Современные аспекты фармакотерапии заболеваний внутренних органов”. - Одесса, 1993. - С. 49-50. 3. *Лукичев Б.Г., Федотова И.В.* Острая почечная недостаточность: современное состояние проблемы //Нефрология. - 1999. - Т. 3, № 1. - С. 20 - 38. 4. *Синовец О.А., Лапшин Б.В., Руденко Ю.В.* О перспективах использования липосом в медицинской практике //Врачебное дело. - 1991. - № 6. - С. 16 - 19. 5. *Синовец О.А., Дмитриев В.И., Торбинский А.М.* Влияние липосом на лечение экспериментального перитонита //Труды науч. конф. „Актуальные проблемы хирургической гастроэнтерологии”. - Харьков, 1994. - С. 64. 6. *Чабанов М.К., Левен П.И., Дош А.Я. и др.* Фармакологические свойства липосом из природных фосфолипидов // Труды 3-й Всесоюз. конф. „Фармакология и научно-техн. прогресс”.- Ташкент, 1988. - С. 407. 7. *Ohia Y., Torti H., Yamasaki T. et al.* Preventive action of vitamin E-containing liposomes on cataractogenesis in young adult rats fed a 25% galactose diet // J. Ocul. Pharmacol. Ther. - 1997. - V. 13, № 6. - P. 537 - 550.

THE INFLUENCE OF LIPIN PREPARATION ON THE RENAL FUNCTION IN CASE OF EXPERIMENTAL ACUTE RENAL FAILURE OF ISCHEMIC GENESIS

O.S.Fedoruk

Abstract. In experiments on albino rats it was proved that acute ischemia of the kidneys (ligature of the renal vessels for 1 hour) results in the emergence of the oliguric stage of acute renal failure (ARF) in 48 hours. An intraperitoneal administration of 50 mg/kg of lipin to rats, possessing a membrane-stabilizing and antioxidant action, increases the rate of the glomerular filtration and the intensity of the tubular transport of sodium. The nephroprotective properties of lipin are indicative of the perspectives of using this drug in a multimodality treatment of ischemic forms of ARF.

Key words: kidneys, ischemia, lipin, glomerular filtration, tubular reabsorption.

Bukovinian State Medical Academy (Chernivtsi)