

// Методы биохимических исследований / Под ред. М. И. Прохоровой. — Л.: Изд-во ЛГУ, 1982. — С. 79-80.

16. *Фосфолипидный состав эритроцитов при неврологических нарушениях у детей; влияние сопутствующей патологии* / Е. М. Васильев, М. И. Баканов, Г. Ф. Гордеев и др. // Мед. науч. и учеб.-метод. журнал. — 2001. — № 2. — С. 92-109.

17. *Лабораторные методы исследования в клинике: Справочник* / Под ред. В. В. Меньшикова. — М.: Медицина, 1987. — 363 с.

18. *Молекулярные нарушения мембраны эритроцитов при патоло-*

гии разного генеза являются типовой реакцией организма: контуры проблемы / В. В. Новицкий, Н. В. Рязанцева, Е. А. Степовая и др. // Бюл. сибир. медицины. — 2006. — № 2. — С. 62-67.

19. *Годован В. В., Кресюн В. Й.* Стан системи антиоксидантного захисту клітини при галактозаміновому гепатиті та застосуванні похідних оксидилідендіфосфонатогерманатів (повідомлення 1) // Одес. мед. журнал. — 2007. — № 4. — С. 36-41.

20. *Афонина Г. Б., Куюн Л. А.* Липиды, свободные радикалы и иммунный ответ. — К., 2000. — 285 с.

21. *Скатков С. А.* Фосфолипиды и их значение в организме человека // Фарматека. — 2001. — № 7. — С. 26-30.

22. *Гуревич К. Г.* Какие фосфолипиды «эссенциальнее»? // Клин. фармакология. — 2004. — № 1. — С. 1-5.

23. *Ушкалова Е. А.* Место эссенциальных фосфолипидов в современной медицине // Фарматека. — 2003. — № 10. — С. 10-15.

24. *Mechanisms of Hepatotoxicity* / H. Jaeschke, G. S. Gores, A. I. Cederbaum et al. // Toxicological sciences. — 2002. — Vol. 65, N 2. — P. 166-176.

УДК 616.61:612.43/.47:612-092.9

С. И. Долوماتов, В. С. Шпак

ВЛИЯНИЕ БЛОКАТОРОВ РЕНИН-АНГИОТЕНЗИНОВОЙ СИСТЕМЫ НА ДЕЯТЕЛЬНОСТЬ ПОЧЕК КРЫС

Одесский государственный медицинский университет,
Научно-исследовательский институт регенеративной
и репродуктивной биомедицины, Одесса

Введение

Баланс уровней ренальной продукции молекулы оксида азота (NO) и ангиотензина-II (A-II) — важное условие стабильности физиологических констант почечного кровотока, величины скорости клубочковой фильтрации, канальцевой реабсорбции осмотически активных веществ (ОАВ) и жидкости, темпов потребления кислорода эпителиальными клетками канальцевого отдела нефрона [13; 50]. Соотношение синтеза и секреции NO и ренина клетками *macula densa* в значительной степени определяет состояние тубуло-гломерулярной обратной связи [11; 27]. Подтверждено наличие полярных эффектов NO и A-II на почечную гемодинамику [52] и канальцевый транспорт веществ [26]. Блокада NO-синтазного звена цикла оксида азота [7] усиливает чувствительность тка-

ней-мишеней к влиянию A-II [10], стимулирует канальцевую реабсорбцию жидкости, ОАВ и физиологически активных метаболитов NO — нитритов эпителием канальцевого отдела нефрона [21]. Блокада ренин-ангиотензиновой системы (РАС) — эффективный способ коррекции ренальных дисфункций [22; 38]. Однако влияние блокаторов РАС на патогенетические механизмы почечной недостаточности требует более глубокого исследования [47].

Целью работы было изучение воздействия блокаторов РАС на деятельности почек крыс с экспериментальной патологией почек.

Материалы и методы исследования

В эксперимент отбирали беспородных крыс-самцов с массой тела 160–180 г. Путем случайного отбора животных распределили на 7 групп. Крысам

1-й группы (n=15) внутривенно вводили гентамицин в дозе 50 мг на 1 кг массы тела. Животных 2-й группы (n=15) в течение 24 ч с момента введения гентамицина (50 мг/кг) выпаивали водным раствором каптоприла (концентрация 10 мг/л). В качестве контроля (n=20) в данной серии исследований использовали крыс, содержащихся в течение 24 ч с момента ложного введения антибиотика на стандартном рационе питания. Крысам 4-й группы в течение 5 сут внутривенно вводили 1%-й крахмальный гель, содержащий натриевую соль тироксина (ежедневная доза Т4 — 50 мкг/100 г). В 5-й группе животных (n=15) 5-дневное введение Т4 сочетали с выпаиванием водным раствором каптоприла. Крысам 6-й группы водный раствор лозартана (10 мг/л) назначали в течение 24 ч после завершения 5-дневного введения Т4. Крысам 7-й



(2-й контрольной) группы внутрижелудочно вводили крахмальный гель, не содержащий Т4. Функцию почек животных изучали через 24 ч после инъекции гентамицина или последнего введения Т4. Состояние ренальных функций оценивали по результатам водной нагрузки [1; 5].

Из эксперимента животных выводили путем декапитации под легкой эфирной анестезией. Кровь стабилизировали гепарином и центрифугировали в течение 15 мин при 3000 об/мин. В полученных образцах мочи и плазмы крови определяли величину осмоляльности криоскопическим методом на осмометре 3D3 (США). Концентрацию креатинина определяли фотометрическим методом в реакции с пикриновой кислотой на спектрофотометре СФ-46 (Россия). Концентрацию нитритов и нитратов измеряли фотометрическим методом с использованием реактива Грисса на СФ-46 в соответствии с ранее описанной методикой [2] в нашей модификации. Концентрацию белка мочи регистриро-

вали фотометрическим методом в реакции с сульфосалициловой кислотой на СФ-46. Показатели функционального состояния почек животных вычисляли в соответствии с ранее опубликованными методами [1; 5]. Статистический анализ полученных данных проводили с использованием критерия Стьюдента согласно общепринятой методике.

Результаты исследования и их обсуждение

Установлено, что однократное введение крысам гентамицина (табл. 1), не оказывая существенного влияния на величину диуреза, приводит к усилению протеинурии, о чем свидетельствует увеличение концентрации белка в моче по сравнению с контрольными значениями (в 2,5 раза) и экскреции протеинов почками (в 3 раза). Наряду с этим, регистрируется прирост выделения почками эндогенных нитритов (в 1,4 раза) и нитратов (в 8 раз), а также двукратное повышение концентрации креатинина и нитратов в плазме крови на

фоне понижения клиренса креатинина (в 1,8 раза).

Комбинированное назначение гентамицина и каптоприла вызывает умеренный прирост диуреза и показателей клиренса креатинина, способствует ослаблению протеинурии, понижению уровней экскреции почками нитритов, нитратов и ОАВ. Кроме того, в группе животных, получавших каптоприл после введения гентамицина, выявлена наиболее низкая концентрация нитритов в плазме крови. Показано, что внутрижелудочное введение экзогенного тироксина не приводит к статистически значимым изменениям величины диуреза (табл. 2). Однако оно вызывает снижение значений клиренса креатинина, способствует росту осмоляльности мочи (+20 %), усиливает протеинурию (в 5 раз) и экскрецию почками нитратов (в 3,3 раза). Вместе с тем, в плазме крови крыс, получавших только Т4, по сравнению с эутиреодными животными, наблюдается существенное увеличение концентраций нитритов и нитратов (в 2,5 раза и на 40 % соот-

Таблица 1

Особенности функционального состояния почек крыс через сутки после комбинированного воздействия гентамицина и каптоприла в условиях водной нагрузки, $M \pm m$

Показатели	Контроль, n=20	Гентамицин, n=15	Гентамицин + каптоприл, n=15		
			$M \pm m$	P_1	P_2
Объем диуреза, мл/ч	1,7±0,2	1,9±0,1	2,3±0,1	<0,01	—
Концентрация белка, мг/л	37±3	96±8	55±3	<0,01	<0,01
Экскреция белка, мг/ч	0,059±0,004	0,182±0,009	0,1213±0,0050	<0,01	<0,01
Концентрация креатинина, мкмоль/л	1208±92	1117±79	873±51	<0,01	<0,01
Концентрация нитритов, мкмоль/л	1,85±0,16	2,51±0,19	0,73±0,01	<0,01	<0,01
Экскреция нитритов, мкмоль/ч	$(3,3 \pm 0,2) \cdot 10^{-3}$	$(4,7 \pm 0,4) \cdot 10^{-3}$	$(1,7 \pm 0,1) \cdot 10^{-3}$	<0,01	<0,01
Концентрация нитратов, мкмоль/л	4,3±0,3	34,2±1,4	25,8±0,6	<0,01	<0,01
Экскреция нитратов, мкмоль/ч	0,007±0,001	0,065±0,009	0,059±0,003	<0,01	<0,01
Осмоляльность мочи, мосмоль/кг H ₂ O	125±11	102±3	85±2	<0,01	<0,01
Экскреция ОАВ, мосмоль/ч	0,20±0,02	0,19±0,01	0,19±0,01	—	—
Креатинин плазмы крови, мкмоль/л	64±3	127±6	92±4	<0,01	<0,01
Нитриты плазмы крови, мкмоль/л	3,7±0,2	3,2±0,2	1,9±0,1	<0,01	<0,01
Нитраты плазмы крови, мкмоль/л	6,1±0,3	12,3±1,2	10,4±0,9	—	—
Клиренс креатинина, мкл/мин	541±27	297±19	358±23	<0,01	—

Примечание. P_1 — показатель достоверности отличий по сравнению с контролем; P_2 — показатель достоверности отличий с группой крыс, получавших только гентамицин; n — число наблюдений.



Влияние каптоприла и лозартана на деятельность почек гипертиреоидных животных в условиях водной нагрузки, M±m

Исследуемые показатели	Эутиреоидные животные, n=20	Гипертиреоз, n=15	Гипертиреоз + каптоприл, n=15	Гипертиреоз + лозартан, n=15
Диурез, мл/ч на 100 г м. т.	1,9±0,2	1,9±0,1	2,3±0,2	1,6±0,2
Клиренс креатинина, мкл/мин на 100 г м. т.	524±31 P<0,05	437±19	1084±46 P<0,01	904±37 P<0,05
Осмоляльность мочи, мосмоль/кг H ₂ O	103±5	125±6	149±17	151±11
Экскреция осмотически активных веществ, мосмоль/ч на 100г м. т.	0,22±0,01	0,24±0,01	0,34±0,02 P<0,01	0,23±0,01
Белок мочи, мг/л	21±2 P<0,01	97±9	43±5 P<0,01	64±7 P<0,01
Экскреция белка, мг/ч на 100 г м. т.	0,036±0,002 P<0,01	0,187±0,013	0,093±0,007 P<0,01	0,105±0,009 P<0,05
Нитриты мочи, мкмоль/л	1,3±0,2	1,3±0,2	2,9±0,3 P<0,01	3,9±0,4 P<0,01
Нитраты мочи, мкмоль/л	11,6±0,3 P<0,01	39,6±4,8	24,7±2,9 P<0,01	19,2±3,9 P<0,01
Экскреция нитритов, мкмоль/ч на 100 г м. т.	0,0024±0,0003	0,0024±0,0004	0,0067±0,0007	0,0062±0,0005
Экскреция нитратов, мкмоль/ч на 100 г м. т.	0,023±0,003 P<0,01	0,076±0,006	0,058±0,006 P<0,01	0,032±0,004 P<0,01
Креатинин плазмы крови, мкмоль/л	67±5 P<0,01	93±4	51±3 P<0,01	53±3 P<0,01
Нитриты плазмы крови, мкмоль/л	3,7±0,3 P<0,01	9,2±0,3	6,2±0,4 P<0,01	3,3±0,3 P<0,01
Нитраты плазмы крови, мкмоль/л	5,9±0,5 P<0,05	8,4±0,9	12,4±0,8 P<0,05	9,1±0,7

Примечание. n — число наблюдений; P — показатель достоверности отличий по сравнению с гипертиреоидными животными.

ветственно). При этом назначение T4 + каптоприл стимулирует прирост клиренса креатинина в 2 раза по сравнению с контролем и в 2,5 раза по сравнению с крысами, получавшими только T4.

Также установлено, что каптоприл способствует росту ренальных потерь ОАВ (на 40 %) и нитритов (в 2,8 раза), ослабляет экскрецию почками протеинов (в 2 раза) и нитратов (на 25 %) и понижает концентрацию нитритов (-30 %) в плазме крови на фоне статистически значимого роста уровня нитратов (+50 %). Назначение T4 + лозартан способствует росту клиренса креатинина (в 1,7 и 2 раза, соответственно, по сравнению с контролем и группой гипертиреоидных крыс) и снижению темпов выделения почками протеинов и нитратов по сравнению с крысами, полу-

чавшими только T4 (соответственно в 1,8 и 2,4 раза). Между тем, лозартан оказывает стимулирующее влияние на параметры экскреции почками нитритов как по сравнению с эутиреоидными крысами, так и с животными, получавшими только T4 (в 2,6 раза) на фоне отчетливого понижения концентрации нитритов в плазме крови до уровня контрольных величин.

Полученные результаты подтверждают ранее опубликованные данные о том, что однократное введение крысам гентамицина (Gen) вызывает отчетливые признаки нарушения деятельности почек [34; 46], усиливая протеинурию и снижая показатели клиренса креатинина. Зарегистрированное авторами цитируемых источников селективное повреждение S1- и S2-сегментов проксимального

отдела нефрона, по-видимому, — ведущий патогенетический механизм Gen-индуцированного повреждения почек. Интенсивность протеинурии и энзимурии у крыс после однократного назначения Gen тесно коррелирует с уровнем поврежденных проксимальных нефроцитов [51]. Авторы публикации подчеркивают, что индуцированная Gen-активация внутрипочечной PAC предшествует манифестации протеинурии. Наряду с этим, Gen стимулирует продукцию у крыс химически стабильных метаболитов молекулы оксида азота — нитритов и нитратов, что, по мнению исследователей, есть результатом прироста секреции NO и ускорения реакций его окисления до нитритов и нитратов [14]. Собственные наблюдения показали, что в группе крыс, получавших Gen, происходит уси-



ление экскреции почками конечных продуктов окисления NO — нитратов и повышение их концентрации в плазме крови. С одной стороны, ослабление протеинурии под влиянием каптоприла может свидетельствовать о важной роли А-II в патогенезе протеинурии [48]. Вместе с тем, установлено, что блокатор ангиотензин-I-превращающего фермента (АПФ) способствует снижению темпов выделения почками нитратов на фоне тенденции к понижению данных веществ в плазме крови животных, получавших Gen. Интенсивность образования в организме нитратов рассматривается в качестве интегрального показателя продуктивности NO-синтазных комплексов [42]. Следовательно, экспериментально подтвержденная *in vitro* индукция синтеза NO под влиянием А-II [37] позволяет предположить, что угнетение каптоприлом выработки А-II, во-первых, понижает стимуляцию октапептидом секреции NO, а во-вторых, предотвращает ускорение метаболического клиренса NO, вызванного Gen. Возможно, А-II-зависимая активация синтеза NO — не единственный механизм, обеспечивающий прирост секреции оксида азота в ответ на снижение объема действующей почечной паренхимы. Сообщается, что изолированные почечные тельца, полученные у крыс после оперативного снижения объема ренальной паренхимы, демонстрируют резкое усиление продукции нитратов и цГМФ благодаря активизации работы кальций-зависимых NO-синтаз [42].

В то же время назначение каптоприла не оказывает существенного влияния на величину клиренса креатинина у крыс, подвергшихся воздействию Gen. Напротив, в группе животных, получавших Т4 и каптоприл, выявлен значительный прирост величины клиренса креатинина. Сопоставление параметров протеинурии в группах животных, получавших только

Т4 и Т4 + каптоприл, свидетельствует о том, что угнетение АПФ способствует ослаблению ренальных потерь протеинов по сравнению с животными, получавшими Т4. Аналогичными эффектами сопровождается не продолжительное потребление гипертиреоидными крысами водного раствора лозартана. По данным литературы, назначение крысам Т4 приводит к заметному усилению активности РАС [29]. Физиологические и патофизиологические механизмы этого эффекта изучены недостаточно, однако результаты экспериментов с культурой клеток *macula densa* крысы демонстрируют зависимость усиления биосинтеза, аккумуляции и секреции проренина от роста концентрации Т4 в инкубационной среде [24; 30].

Данные клинических наблюдений подтверждают нарастание протеинурии на фоне гипертиреоидного состояния организма человека [17]. Авторами цитируемого источника установлено повышение ренальных потерь белков плазмы крови и энзимурия, что можно расценивать как признак структурно-функциональных патологических изменений почечной паренхимы. Сопоставление данных литературы и результатов собственных наблюдений позволяет предположить, что патогенетические механизмы протеинурии могут отличаться в зависимости от продолжительности состояния гипертиреоидного статуса организма. С одной стороны, выявленные в условиях длительного введения крысам Т4 вторичные структурные изменения почек: склерозирование и гипертрофия органа, нарушение функционального состояния почечных кровеносных сосудов — резко снижают благоприятный эффект блокаторов РАС на почечный транспорт протеинов [40]. С другой стороны, совместное длительное назначение крысам Т4 и блокаторов РАС заметно минимизирует морфоло-

гические изменения почечной паренхимы [29]. Собственные наблюдения свидетельствуют, что применение блокаторов АПФ и АТ1 рецепторов А-II ослабляет ренальные потери белка.

Возможно, выбранный нами срок продолжительности введения крысам Т4 недостаточен для индукции необратимых структурных изменений ткани почек, что подтверждено способностью блокаторов РАС повышать величину клиренса креатинина у крыс, получавших Т4. Тем не менее, сравнение параметров экскреции почками белка в группах животных, получавших Т4 + каптоприл и Т4 + лозартан, с контрольными показателями не дает оснований утверждать о нормализации темпов ренальной экскреции протеинов на фоне назначения блокаторов РАС. В норме концентрация альбумина в ультрафильтрате составляет около 4 мг/л у человека [12] и крысы [20]. Однако с конечной мочой выделяется не более 5 % профильтровавшихся белков плазмы крови благодаря интенсивной реабсорбции пептидов, главным образом, в S1- и S2-сегментах проксимального отдела нефрона. Предполагая наличие незначительных изменений барьерных свойств базальной мембраны под влиянием Т4, вполне логично допустить, что двукратный рост скорости клубочковой фильтрации может обеспечить пропорциональное повышение канальцевой загрузки протеинов, а следовательно, и увеличение абсолютных значений их ренальных потерь.

По данным литературы, мобилизация продукции NO в неповрежденной почке может способствовать усилению протеинурии как за счет роста проницаемости фильтрационного барьера, так и вследствие понижения реабсорбции протеинов [32]. В связи с этим обращает на себя внимание динамика выделения почками эндогенных нитратов в группах животных, получавших только Т4,



T4 + каптоприл и T4 + лозартан. Максимальное усиление их почечной экскреции наблюдается в группе крыс, получавших только T4.

Наряду с рассматриваемой выше A-II-зависимой стимуляцией продукции молекулы NO и скорости ее окисления до нитратов, необходимо принять к сведению факты, указывающие на способность тиреоидных гормонов напрямую активировать работу NO-синтазных комплексов [36; 53]. При соотношении уровней нитритов и нитратов в плазме крови крыс, получавших T4 + каптоприл и T4 + лозартан, уместно напомнить о том, что АПФ (кининаза-II) обладает относительно низкой субстратной специфичностью, отвечая за скорость превращения A-I в A-II, а также метаболического клиренса кининов [48]. Кроме того, в литературе имеются единичные публикации о стимулирующем влиянии каптоприла на продукцию NO эндотелием [19]. Лозартан, скорее всего, не обладающий способностью прямого действия на аргинин-зависимый синтез NO [18; 45], ускоряет ренальный клиренс нитратов и физиологически активных метаболитов NO — нитритов. Такие наблюдения указывают на существование более тесной взаимосвязи между PAC и циклом оксида азота, помимо прямой стимуляции октапептидом NO-синтазных комплексов [37] и опосредованного сосудосуживающим влиянием гормона [25], подразумевающей участие A-II в управлении почечным транспортом основного субстрата нитрит-редуктазного пути ресинтеза молекулы оксида азота — нитритов [7; 39].

Подводя итог проведенного анализа корректирующего эффекта блокаторов PAC в группах животных с различными экспериментальными моделями ренальных дисфункций, сделаем несколько замечаний. Во-первых, назначение блокатора АПФ в группе животных с по-

чечной недостаточностью токсического генеза не восстанавливает значения скорости клубочковой фильтрации (СКФ), однако снижает величины ренальной экскреции протеинов и нитратов. A-II, обеспечивая реализацию тубуло-гломерулярной обратной связи, ответственен за регуляцию СКФ, почечного кровотока и проксимальной реабсорбции осмотически активных веществ и жидкости [31]. Учитывая селективный характер индуцированного Gen, повреждения нефрона на уровне S1- и S2-сегментов проксимального отдела нефрона, не затрагивающего при однократном введении Gen сосудисто-клубочковый аппарат нефрона [33; 51], логично было бы ожидать, что активация внутрпочечной PAC — одна из основных причин снижения СКФ. Тем не менее, собственные наблюдения не подтверждают такого предположения. В качестве одной из возможных причин такого результата можно рассматривать нарушение баланса ренальных регуляторных эффектов A-II и NO [43], обусловленного существенными изменениями работы цикла оксида азота под влиянием Gen — усилением метаболического клиренса NO [14]. Кроме того, патоморфологические исследования биопсийного материала ренальной паренхимы нефрологических пациентов [23; 35], а также образцов ткани почек крыс с токсическим повреждением проксимального отдела нефрона [8], позволяют заключить, что процесс нормализации СКФ непосредственно зависит от темпов восстановления популяции проксимальных нефроцитов. Поэтому ограничение величины СКФ интенсивностью проксимальной реабсорбции OAB и жидкости (клубочково-канальцевый баланс) при некоторых заболеваниях почек [44], наряду с активацией тубуло-гломерулярной обратной связи, может быть принята к рассмотрению как важ-

ные звенья, ведущие к снижению СКФ. Во-вторых, благоприятный эффект блокаторов PAC в группе крыс с экспериментальным гипертиреозом служит подтверждением того, что на данном этапе течения заболевания перестройка функционального состояния почек носит обратимый характер. При этом сохраняющиеся на фоне назначения лозартана и каптоприла повышенные значения экскреции почками протеинов, скорее всего, не следует рассматривать в качестве маркера патологического изменения ренальной паренхимы. Кроме того, отсутствие явно выраженного прироста темпов выделения почками OAB и жидкости на фоне двукратного повышения СКФ у крыс, получавших T4 + каптоприл и T4 + лозартан, по нашему мнению, указывает на необходимость более детального изучения механизмов влияния T4 на энергетический обмен клетки. По данным литературы, удельный показатель энергозатрат, необходимых для транспорта веществ, осуществляемого канальцевым эпителием, главным образом проксимальными нефроцитами, — один из наиболее высоких в организме млекопитающих [5; 6; 15]. Экспериментально подтверждено, что обратимая ингибция энергетического обмена у крыс приводит к дозозависимому снижению величины проксимальной реабсорбции OAB и пропорциональному падению величины СКФ [5; 15]. При этом активация внутрпочечной PAC — механизм, обеспечивающий адаптивное понижение скорости канальцевой загрузки ультрафильтрата до уровня, соответствующего функциональной активности канальцевого эпителия [31]. Результаты собственных наблюдений не дают достаточных оснований для вывода о прямом негативном влиянии T4 на энергообеспечение локализованных в нефроцитах систем транспорта OAB и жидкости.



Согласно существующим представлениям, прямое ослабляющее действие тиреоидных гормонов на гладкомышечные элементы стенок резистивных сосудов на начальных этапах гипертиреоидного состояния организма выдвигается на роль пускового механизма, обуславливающего активацию ренин-ангиотензин-альдостероновой системы, направленной на стимуляцию сердечного выброса, канальцевой реабсорбции ОАВ и воды, восполнение объема внутрисосудистой жидкости [16; 28]. Ответный рост продукции оксида азота кальций-зависимыми NO-синтазами, по мнению некоторых авторов [41], смягчает сосудосуживающий потенциал А-II, предупреждая повышение кровяного давления. Вместе с тем, устойчивые закономерные сдвиги в сбалансированном управлении ангиотензином-II и оксидом азота почечного транспорта веществ, регистрируемые с первых часов назначения Т4, и важная роль основного эфферентного звена регуляции водно-солевого баланса организма — почек в развитии симптомов, характерных для гипертиреоидного статуса организма, создают предпосылки для более детального рассмотрения патогенеза ренальных дисфункций, индуцированных избыточным количеством тиреоидных гормонов [3]. Предлагаемый авторами термин «гипертиреоидная почка» подразумевает вторичные изменения деятельности почек, связанных с усилением влияния А-II на процессы ренального транспорта веществ и глубокую перестройку цикла оксида азота [4]. Собственные данные указывают на отчетливую положительную динамику параметров функционального состояния почек гипертиреоидных крыс под влиянием блокаторов РАС. По нашему мнению, надежно регистрируемые факты прямой [24; 30] или опосредованной [16; 28] стимуляции тиреоидными гор-

монами выработки А-II и оксида азота [3; 4], а также тесное вовлечение А-II и NO в процессы контроля параметров почечного кровотока, уровня СКФ, канальцевого транспорта веществ [26; 52] и поглощение кислорода эпителием канальца нефрона [9; 13; 49; 50] формируют предпосылки для рассмотрения А-II, NO и эндогенных нитритов в качестве гуморальных медиаторов тиреоидных гормонов, инициирующих последовательность перестройки деятельности почек при гипертиреоидном статусе организма, ведущей к снижению СКФ, нарушению почечного транспорта ОАВ и жидкости, гипертрофии почки и усилению протеинурии.

Выводы

1. Назначение крысам каптоприла, после однократного введения гентамицина, снижает протеинурию и экскрецию почками эндогенных нитратов, стимулирует ренальный клиренс эндогенных нитритов, не оказывая существенного влияния на величину клиренса креатинина.

2. Назначение Т4 + каптоприл по сравнению с крысами, получавшими только Т4, стимулирует клиренс креатинина, снижает выделение почками крыс белка и эндогенных нитратов, однако не препятствует ретенции эндогенных нитритов и нитратов в плазме крови животных, вызванной экзогенным Т4.

3. Назначение Т4 + лозартан по сравнению с крысами, получавшими только Т4, увеличивает показатели клиренса креатинина, ослабляет интенсивность почечных потерь белка и эндогенных нитратов, способствует снижению концентрации нитритов в плазме крови.

ЛИТЕРАТУРА

1. Берхин Е. Б., Иванов Ю. И. Методы экспериментального исследования почек и водно-солевого обмена. — Барнаул: Алтайское кн. изд-во, 1972. — 199 с.

2. Емченко Н. Л., Цыганенко О. И., Ковалевская Т. В. Универсальный метод определения нитратов в биосредах организма // Клин. и лабор. диагностика. — 1994. — № 6. — С. 19-20.

3. Запорожан В. Н., Доломатов С. И. Роль ренин-ангиотензиновой системы и цикла оксида азота в патогенезе гипертиреоидной почки // Нефрология. — 2007. — Т. 11, № 1. — С. 92-99.

4. Запорожан В. Н., Доломатов С. И. Влияние тироксина на состояние почечного транспорта нитритов и нитратов у крыс // Эксперим. и клин. фармакология. — 2007. — Т. 70, № 1. — С. 34-39.

5. Пахмурный Б. А. О механизме действия сердечных гликозидов на функцию почек и водно-солевого обмена: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. — Новосибирск, 1969. — 29 с.

6. Пахмурный Б. А., Гоженко А. И., Григоришин П. М. Адаптационно-компенсаторное изменение энергетического обмена и почечных процессов при нефрите и повреждении почек сулемой // Тез. докл. VI Всесоюз. конф. по физиологии почек и водно-солевому обмену. — Новосибирск, 1981. — С. 54.

7. Реутов В. П., Сорокина Е. Г., Каюшин Л. П. Цикл оксида азота в организме млекопитающих и нитрит-редуктазная активность гемсодержащих белков // Вопросы мед. химии. — 1994. — Т. 40, № 6. — С. 31-35.

8. Шлак В. С. Особенности изменений почек крыс при сулемовой загрузке на фоне гипонатриевой диеты // Вестник морфологии. — 2005. — Т. 11, № 1. — С. 69-71.

9. *Endothelial nitric oxide synthase plays an essential role in regulation of renal oxygen consumption by NO* / S. Adler, H. Huang, K. E. Loke et al. // *Am. J. Physiol. Renal. Physiol.* — 2001. — Vol. 280, N 5. — P. F838-F843.

10. *Neuronal Nitric Oxide Synthase Is Expressed in Rat Vascular Smooth Muscle Cells Activation by Angiotensin II in Hypertension* / Ch. M. Boulanger, Ch. Heymes, J. Benessiano et al. // *Circulation Research*. — 1998. — Vol. 83. — P. 1271-1278.

11. *Permissive role of nitric oxide in macula densa control of renin secretion* / H. Castrop, F. Schweda, D. Mizel et al. // *Am. J. Physiol. Renal. Physiol.* — 2004. — Vol. 286. — P. F848-F857.

12. *Cessac-Guillemet A. L., Mounier F., Borot C. Characterization and distribution of albumin binding protein in normal rat kidney* // *Am. J. Physiol. Renal. Physiol.* — 1996. — Vol. 271, N 1. — P. F101-F107.

13. *Oxygen consumption in the kidney: effects of nitric oxide synthase isoforms and angiotensin II* / A. Deng, C. M.



- Miracle, J. M. Suarez et al. // *Kidney Int.* — 2005. — Vol. 68, N 2. — P. 723-730.
14. *Dhanarajan R., Abraham P., Isaac B.* Protective Effect of Ebselen, a Selenoorganic Drug, against Gentamicin-Induced Renal Damage in Rats // *Basic & Clinical Pharmacology & Toxicology.* — 2006. — Vol. 99, N 3. — P. 267-272.
15. *Feraille E., Doucet A.* Sodium-Potassium-Adenosinetriphosphatase-Dependent Sodium Transport in the Kidney: Hormonal Control // *Physiological Reviews.* — 2001. — Vol. 81, N 1. — P. 345-418.
16. *Fommei E., Iervasi G.* The Role of Thyroid Hormone in Blood Pressure Homeostasis: Evidence from Short-Term Hypothyroidism in Humans // *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism.* — 2002. — Vol. 87, N 5. — P. 1996-2000.
17. *Renal function and electrolyte levels in hyperthyroidism: urinary protein excretion and the plasma concentrations of urea, creatinine, uric acid, hydrogen ion and electrolytes / H. C. Ford, W. C. Lim, W. N. Chisnall, J. M. Pearce // Clin. Endocrinol. Oxf.* — 1989. — Vol. 30, N 3. — P. 293-301.
18. *Effect of losartan on renal microvasculature during chronic inhibition of nitric oxide visualized by micro-CT / L. A. Fortepiani, M. Ortiz Ruiz, F. Passardi et al. // Am. J. Physiol. Renal. Physiol.* — 2003. — Vol. 285. — P. F852-F860.
19. *Fu Y. F., Xiong Y., Fu S. H.* Captopril restores endothelium-dependent relaxation of rat aortic rings after exposure to homocysteine // *J. Cardiovasc. Pharmacol.* — 2003. — Vol. 42, N 4. — P. 566-572.
20. *Gekle M.* Renal Proximal Tubular Albumin Reabsorption: Daily Prevention of Albuminuria // *News in Physiological Sciences.* — 1998. — Vol. 13, N 1. — P. 5-11.
21. *Godfrey M., Majid D. S.* Renal handling of circulating nitrates in anesthetized dogs // *Am. J. Physiol.* — 1998. — Vol. 275, N 1. — P. F68-F73.
22. *Goodfriend Th. L., Elliott M. E., Catt K. J.* Angiotensin Receptors and Their Antagonists // *New England Journal of Medicine.* — 1996. — Vol. 334, N 25. — P. 1649-1655.
23. *Hammerman M. R., Miller S. B.* Therapeutic use of growth factors in renal failure // *J. Am. Soc. Nephrol.* — 1994. — N 5. — P. 1-11.
24. *Differential effects of thyroid hormone on renin secretion, content, and mRNA in juxtaglomerular cells / A. Ichihara, H. Kobori, Y. Miyashita et al. // Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab.* — 1998. — Vol. 274, N 2. — P. E224-E231.
25. *Transmural pressure inhibits prorenin processing in juxtaglomerular cell / A. Ichihara, H. Suzuki, Y. Miyashita et al. // Am. J. Physiol. Regul. Integr. Comp. Physiol.* — 1999. — Vol. 277, N 1. — P. R220-R228.
26. *Jin X.-H., Siragy H. M., Carey R. M.* Renal Interstitial cGMP Mediates Natriuresis by Direct Tubule Mechanism // *Hypertension.* — 2001. — Vol. 38. — P. 309-316.
27. *Angiotensin II feedback is a regulator of renocortical renin, COX-2, and nNOS expression / M. C. Kammerl, W. Richthammer, A. Kurtz, B. K. Kramer // Am. J. Physiol. Regul. Integr. Comp. Physiol.* — 2002. — Vol. 282, N 6. — P. R1613-R1617.
28. *Klein I., Ojamaa K.* Thyroid Hormone and the Cardiovascular System // *New England Journal of Medicine.* — 2001. — Vol. 344, N 7. — P. 501-509.
29. *Thyroid hormone stimulates renin synthesis in rats without involving the sympathetic nervous system / H. Kobori, A. Ichihara, H. Suzuki et al. // Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab.* — 1997. — Vol. 272, N 2. — P. E227-E232.
30. *Kobori H., Hayashi M., Saruta T.* Thyroid Hormone Stimulates Renin Gene Expression Through the Thyroid Hormone Response Element // *Hypertension.* — 2001. — Vol. 37, N 1. — P. 99-104.
31. *Angiotensin II directly stimulates macula densa Na-2Cl-K cotransport via apical AT₁ receptors / G. Kovacs, J. Petti-Peterdi, L. Rosivall, P. D. Bell // Am. J. Physiol. Renal. Physiol.* — 2002. — Vol. 282, N 2. — P. F301-F306.
32. *Nitric Oxide Increases Albumin Permeability of Isolated Rat Glomeruli via a Phosphorylation-Dependent Mechanism / B. Li, J. Yao, T. Morioka, T. Oite // J. Am. Soc. Nephrol.* — 2001. — N 12. — P. 2616-2624.
33. *Gentamicin treatment induces simultaneous mesangial proliferation and apoptosis in rats / C. Martinez-Salgado, N. Eleno, A. I. Morales et al. // Kidney Int.* — 2004. — Vol. 65, N 6. — P. 2161-2171.
34. *Protective effect of human ulinastatin against gentamicin-induced acute renal failure in rats / M. Nakakuki, F. Yamasaki, T. Shinkawa et al. // Can. J. Physiol. Pharmacol.* — 1996. — Vol. 74, N 1. — P. 104-111.
35. *Nigam S. K., Lieberthal W.* Acute renal failure. III. The role of growth factors in the process of renal regeneration and repair // *Am. J. Physiol. Renal. Physiol.* — 2000. — Vol. 279, N 1. — P. F3-F11.
36. *Ojamaa K., Klempner J.D., Klein I.* Acute effects of thyroid hormone on vascular smooth muscle // *Thyroid.* — 1996. — Vol. 6, N 5. — P. 505-512.
37. *Interaction of Angiotensin II and Nitric Oxide in Isolated Perfused Afferent Arterioles of Mice / A. Patzak, R. Mrowka, E. Storch et al. // J. Am. Soc. Nephrol.* — 2001. — N 12. — P. 1122-1127.
38. *Acute and Chronic Angiotensin-1 Receptor Antagonism Reverses Endothelial Dysfunction in Atherosclerosis / A. Prasad, Th. Tupas-Habib, W. H. Schenke et al. // Circulation.* — 2000. — Vol. 101. — P. 2349-2355.
39. *Rodriguez J., Maloney R. E., Rassaf T.* Chemical nature of nitric oxide storage forms in rat vascular tissue // *PNAS.* — 2003. — Vol. 100, N 1. — P. 336-341.
40. *Increased pressor sensitivity to chronic nitric oxide deficiency in hyperthyroid rats / I. Rodriguez-Gomez, J. Sainz, R. Wangenstein et al. // Hypertension.* — 2003. — Vol. 42, N 2. — P. 220-225.
41. *Effects of chronic inhibition of inducible nitric oxide synthase in hyperthyroid rats / I. Rodriguez-Gomez, R. Wangenstein, J. M. Moreno et al. // Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab.* — 2005. — Vol. 288, N 6. — P. E1252-1257.
42. *Role of nitric oxide in the early renal hemodynamic response after unilateral nephrectomy / J. M. Valdivielso, F. Perez-Barriocanal, J. Garcia-Estan, J. M. Lopez-Novoa // Am. J. Physiol. Regul. Integr. Comp. Physiol.* — 1999. — Vol. 276, N 6. — P. R1718-R1723.
43. *Feedback Control of Glomerular Vascular Tone in Neuronal Nitric Oxide Synthase Knockout Mice / V. Vallon, T. Traynor, L. Barajas et al. // J. Am. Soc. Nephrol.* — 2001. — N 12. — P. 1599-1606.
44. *Vallon V.* Tubuloglomerular Feedback and the Control of Glomerular Filtration Rate // *News in Physiological Sciences.* — 2003. — Vol. 18, N 4. — P. 169-174.
45. *Effects of aging and AT-1 receptor blockade on NO synthase expression and renal function in SHR / N. D. Vaziri, X. Q. Wang, Z. N. Ni et al. // Biochim Biophys Acta.* — 2002. — Vol. 1592, N 2. — P. 153-161.
46. *Altered growth factor expression during toxic proximal tubular necrosis and regeneration / W. A. Verstrepen, E. J. Nouwen, X. S. Yue, M. E. De-Broe // Kidney Int.* — 1993. — Vol. 43, N 6. — P. 1267-1279.
47. *The Renin-Angiotensin System as a Risk Factor and Therapeutic Target for Cardiovascular and Renal Disease / M. Volpe, C. Savoia, P. De Paolis et al. // J. Am. Soc. Nephrol.* — 2002. — N 13. — P. 173-178.
48. *Chronic Angiotensin II Infusion But Not Bradykinin Blockade Abolishes the Antiproteinuric Response to Angiotensin-Converting Enzyme Inhibition in Established Adriamycin Nephrosis / F. H. Wapstra, G. Navis, P. E. De Jong, D. De Zeeuw // J. Am. Soc. Nephrol.* — 2000. — N 11. — P. 490-496.
49. *Angiotensin-induced defects in renal oxygenation: role of oxidative*



stress / W. J. Welch, J. Blau, H. Xie et al. // *Am. J. Physiol. Heart. Circ. Physiol.* — 2005. — Vol. 288. — P. H22-H28.

50. Wilcox Ch. S., Deng X., Welch W. J. NO generation and action during changes in salt intake: roles of nNOS and macula densa // *Am. J. Physiol. Regul. Integr. Comp. Physiol.* — 1998. — Vol. 274, N 6. — P. R1588-R1593.

51. Ziai S. A., Salehian P., Mahmoudian M. Study of serum and tissues angiotensin converting enzyme (ACE) activity in rat with gentamicin induced renal toxicity // *Ren. Fail.* — 2003. — Vol. 25, N 6. — P. 923-933.

52. Zou A.-P., Wu F., Cowley A. W. Protective Effect of Angiotensin II-Induced Increase in Nitric Oxide in the

Renal Medullary Circulation // *Hypertension.* — 1998. — Vol. 31. — P. 271-279.

53. Zwaveling J., Pfaffendorf M., van Zwieten P. A. The direct effects of thyroid hormones on rat mesenteric resistance arteries // *Fundam. Clin. Pharmacol.* — 1997. — Vol. 11, N 1. — P. 41-46.

УДК 616.8-009.86[615.212.3:615.065]-053

В. І. Опришко, В. Й. Мамчур, О. М. Поета

МОЖЛИВОСТІ ОПТИМІЗАЦІЇ ЗАСТОСУВАННЯ ТРАМАДОЛУ В ДИТЯЧОМУ ВІЦІ

Дніпропетровська державна медична академія

У педіатричній практиці дуже важлива наявність можливості застосування медикаментозної аналгезії, тому що неповністю зрілий організм знаходиться у виключно складних умовах, реагуючи на больове подразнення, і є позбавленим досконалих засобів захисту.

Мозок дитини характеризується великою кількістю зворотних збуджуючих синапсів, які локалізовані у базиллярних дендритних шарах гіпокампа і продукують інтенсивні розряди постсинаптичних потенціалів. У незрілому гіпокампі виявлені ділянки з високою щільністю — NMDA-рецепторів, які визначають значний рівень судомної готовності [6].

Морфологічні особливості мозку, який розвивається, визначають характерні риси його функціональної активності: спостерігається зрушення балансу збудження й гальмування в бік переважання процесів деполяризації. Це пояснюється підвищенням концентрації збуджуючих амінокислот, надлишковою кількістю кальцію порівняно з магнієм й активацією NMDA-рецепторів. Гальмівні медіаторні системи, зокрема ГАМК-ергічна система, вирізняються недосконалістю, низьким вмістом ГАМК і низькою концентрацією ГАМК-

рецепторів як у пірамідних клітинах гіпокампа, так і в неокортексі [6].

Таким чином, у незрілому мозку порушена система контролю нейрональної активності, що може призводити до розвитку серійних нападів генералізованого збудження. Відомо, що 2/3 випадків захворювань на епілепсію припадає саме на дитячий вік. Такі діти заслуговують на особливу увагу при розгляданні проблеми болю й аналгезії, як і діти з підвищеною судомною готовністю мозку, яка може бути наслідком черепно-мозкової травми, інфекційних захворювань, інтоксикацій, гіпертермії та ін. [9; 10].

Застосування наркотичних аналгетиків у педіатрії поєднується з великою низкою побічних ефектів. Деякі з них, а саме підвищення збудливості судомних структур мозку, проконвульсантний ефект, зовсім виключають можливість призначення препаратів цієї важливої групи у дітей-епілептиків, а також для дітей з підвищеною судомною готовністю мозку.

Нині у світовій фармацевтичній практиці широкого розповсюдження набула тенденція створення готових комбінацій лікарських засобів. За необхідності комбінованої терапії їх

використання робить лікування більш зручним для пацієнта, а також підвищує комплаєнс (прихильність хворих до лікування) завдяки спрощенню введення препаратів і виконання режиму прийому.

Все вищезазначене свідчить, що необхідно докласти зусиль для ліквідації можливості проявлення судомної активності у дітей як ускладнень медикаментозної аналгезії. Логічним виходом із цієї складної ситуації, на наш погляд, є створення комбінованих засобів, які поєднують аналгетичний ефект і протисудомну реакцію.

Обґрунтування вибору як аналгетика трамадолу в наших дослідженнях ґрунтується на особливостях його механізму дії, фармакодинаміки та фармакокінетики. Літературні дані переконливо свідчать про доцільність використання цього аналгетика як сильного болезаспокійливого засобу, але наявність судомної дії — безперечна негативна риса фармакодинаміки трамадолу, що обмежує його застосування в педіатричній практиці у хворих, які страждають на епілепсію. Виникає необхідність створення нового препарату шляхом комбінації трамадолу з іншими засобами, що мають протисудомну і бажано

