

сітелідендифосфонатогерманатів (Повідомлення 1) // Одес. мед. журнал. — 2007. — № 4. — С. 36-41.

2. Скворцов В. В. Пероксидація ліпидов і антиоксидантна система в гепатології // Гепатологія. — 2003. — № 3. — С. 7-13.

3. Дубинина Е. Е. Антиоксидантна система плазми крові // Укр. біохім. журнал. — 1992. — Т. 64, № 2. — С. 3-15.

4. Теселкин Ю. О. Антиоксидантна активність плазми крові як критерій оцінки функціонального стану антиоксидантної системи організму і ефективності застосування екзогенних антиоксидантів: Дис. ... д-ра біол. наук. — М., 2003. — 272 с.

5. Свободные радикалы в живых системах / Ю. А. Владимиров, О. А. Азизова, А. И. Деев и др. // Итоги науки и техники. Биофизика. — 1992. — Т. 29. — С. 3-250.

6. Активированные кислородные метаболиты в монооксидных реакциях / В. В. Ляхович, В. А. Вавилин, Н. К. Зенков, Е. Б. Меньщикова // Бюл. СО РАМН. — 2005. — № 4 (118). — С. 7-12.

7. Смирнов А. В., Криворучка Б. И. Антигипоксанты в неотложной медицине // Анест. и реаниматол. — 1998. — № 2. — С. 50-57.

8. Halliwell B., Gutteridge J. M. C. Lipid peroxidation, oxygen radicals, cell damage, and antioxidant therapy // Lancet. — 1984. — Vol. 56, N 6. — P. 1396-1398.

9. Макаренко Е. В., Козловский И. В. Антиоксидантная система эритроцитов при хронических заболеваниях

печени // Тер. архив. — 1989. — № 9. — С. 115-117.

10. Продукти вільнорадикального перекисного окислення та методи їх ідентифікації (огляд літератури) / І. Ф. Беленічев, Е. Л. Левицький, С. І. Коваленко та ін. // Суч. проблеми токсикології. — 2002. — № 4. — С. 5-8.

11. Губский Ю. И. Молекулярные механизмы повреждения мембран гепатоцитов при экспериментальном поражении печени: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. — К., 1984. — 33 с.

12. Микаэлян Э. М., Шалджян А. Л., Мхитарян В. Г. Перекисное окисление липидов в эритроцитарных мембранах и крови при стрессе // Журн. эксперим. и клин. медицины. — 1984. — Т. 24, № 2. — С. 123-130.

13. Вашанов Г. А., Артюхов В. Г. Физико-химические и функциональные свойства гибридных молекул гемоглобина человека // Вестник ВГУ. Серия химия, биология. — 2000. — С. 94-99.

14. Годован В. В., Кресюн Н. В. Галактозаміновий гепатит як модель вивчення морфофункціональних порушень клітинних мембран // Одес. мед. журнал. — 2005. — № 3. — С. 11-15.

15. Киселевич Р. Ш., Скварко С. И. Об определении витамина Е в крови // Лаб. дело. — 1972. — № 8. — С. 473-475.

16. Рудакова-Шулина Н. К., Матюхова Н. П. Оценка антиоксидантной системы организма // Там же. — 1982. — № 1. — С. 19-22.

17. Бенисович В. И., Идельсон Л. И. Образование перекисей непредельных жирных кислот в оболочке эритроцитов при болезни Маркиафава —

Микели // Вопр. мед. химии. — 1973. — Т. 19, № 6. — С. 596-599.

18. Пак С. Г., Никитин Е. В. Состояние процессов свободнорадикального окисления и антиоксидантной системы у больных с тяжелым течением вирусного гепатита В // Клин. медицина. — 1991. — Т. 69, № 9. — С. 54-57.

19. Белов В. В., Мальцева Е. Л., Пальмина Н. П. Влияние  $\alpha$ -токоферола в широком спектре концентраций на структурные характеристики мембран эндоплазматического ретикулула клеток печени мышей *in vitro* // Радиационная биология, радиоэкология. — 2003. — Т. 43, № 3. — С. 306-309.

20. Сторожок Н. М., Крысин А. П., Гуреева Н. В. Антиоксидантное действие новых аналогов пробуккола и их композиций с альфа-токоферолом // Вопр. мед. химии. — 2001. — Т. 47, № 5. — С. 517-525.

21. Владимиров Ю. А. Свободные радикалы в биологических системах // Соросовский образовательный журнал. — 2000. — Т. 6, № 12. — С. 13-19.

22. Антиоксидантная активность сыворотки крови / Г. И. Клебанов, Ю. О. Теселкин, И. В. Бабенкова и др. // Вестн. Рос. акад. мед. наук. — 1999. — № 2. — С. 15-22.

23. Пентюк А. А., Мороз Л. В., Паламарчук О. В. Поражения печени ксенобиотиками // Совр. пробл. токсикологии. — 2001. — № 2. — С. 4-10.

24. Клебанов Г. И. Антиоксиданты. Антиоксидантная активность. Методы исследования // Рос. журн. гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. — 2001. — Т. XI, № 4. — С. 109-118.

УДК 612.46:577.152.4:599.323.4

С. И. Доломатов, В. С. Шпак

## ВЛИЯНИЕ ОСТРОЙ БЛОКАДЫ NO-СИНТАЗ НА ДЕЯТЕЛЬНОСТЬ ПОЧЕК БЕЛЫХ КРЫС В УСЛОВИЯХ НАГРУЗКИ СОЛЕВЫМ РАСТВОРОМ

Одесский государственный медицинский университет

### Введение

По данным литературы, внутрипочечная продукция молекулы оксида азота играет важную роль в регуляции параметров скорости клубочковой фильтрации, ренального кровотока и канальцевой реабсорбции осмоти-

чески активных веществ (ОАВ) и жидкости [7]. Доказано, что показатели экспрессии и ферментной активности NO-синтаз, локализованных в почке, существенно повышаются в условиях экспозиции белых крыс к продолжительному гипернатриевому рациону, что сопровождается пони-

жением реабсорбции ОАВ в проксимальном, дистальном отделах канальца и резким приростом ренального клиренса эндогенных нитритов и нитратов [3; 12]. При этом, показатели почечной экскреции химически стабильных окислов азота положительно коррелируют с величинами вы-



деления цГМФ с конечной мочой, а селективная блокада нейрональной NO-синтазы отменяет найденные почечные эффекты гипернатриевой диеты [6]. Таким образом, можно заключить, что оксид азота непосредственно участвует в усилении почечного клиренса избыточных количеств ОАВ и жидкости в процессах адаптации ренальных гомеостатических функций к продолжительному гипернатриевому рациону питания. Между тем, роль оксида азота в формировании реакции почек в ответ на однократное поступление в организм избыточных количеств ОАВ и жидкости требует более глубокого исследования. **Цель** работы — изучение влияния острой блокады NO-синтаз на деятельность почек белых крыс в условиях однократного введения раствора хлорида натрия.

#### **Материалы и методы исследования**

Для проведения исследований отбирали беспородных белых крыс-самцов с массой тела 140–180 г. Неселективный блокатор NO-синтаз N<sup>ω</sup>-NLA (1 мг/100 г м. т.) вводили в/ж за 30 мин до функциональной пробы почек. Деятельность почек изучали в условиях нагрузки 3%-м раствором хлорида натрия, который вводили животным в количестве 5 мл на 100 г массы тела (n=15) [1; 4]. Контрольным крысам, не подвергавшимся введению блокатора NO-синтаз (n=20), вводили эквивалентный объем солевого раствора. Мочу собирали в течение 2 ч. Выведение животных из эксперимента путем декапитации осуществляли под легкой эфирной анестезией. Кровь стабилизировали гепарином и центрифугировали в течение 15 мин при 3 000 об/мин. В полученных образцах мочи и плазмы крови определяли величину осмоляльности криоскопическим методом на осмометре 3D3 (США). Концентрацию креатинина опреде-

ляли 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]. Концентрацию белка мочи регистрировали фотометрическим методом в реакции с сульфосалициловой кислотой на СФ-46. Показатели деятельности почек животных вычисляли в соответствии с ранее опубликованными методами [1; 4].

#### **Результаты исследования и их обсуждение**

Приведенные в таблице данные позволяют утверждать, что блокада NO сопровождается уменьшением темпов выделения почками химически стабильных неорганических метаболитов молекулы оксида азота — нитритов и нитратов — как в абсолютном выражении, так и при стандартизации их экскреции почками на 1 мл клубочкового фильтрата. Между тем, величина концентрации нитритов и нитратов в плазме крови крыс, получавших блокатор, достоверно выше, чем в контроле. Отметим, что в данной группе крыс наблюдается отчетливое понижение ренального клиренса ОАВ. Кроме того, в условиях острой блокады синтеза оксида азота, привлекает внимание тот факт, что при нагрузке солевым раствором уровень концентрации нитритов и нитратов в плазме крови несколько превышает контрольные показатели.

Согласно данным литературы, острая нагрузка солевым раствором индуцирует усиление ренального клиренса эндогенных нитратов у интактных крыс [3]. При этом, повышенная продукция эндогенных нитритов рассматривается как признак прироста синтеза и секреции молекулы оксида азота [8; 10]. Вместе с тем, в литературе существуют различные взгляды

по поводу роли внутрипочечных NO-синтаз и ренин-ангиотензиновой системы в процессах адаптации почки к солевым нагрузкам [11; 12]. В частности, в цитируемых источниках приводятся мнения о том, что растворы хлорида натрия могут оказывать прямое угнетающее действие на внутрипочечную продукцию ангиотензина-II, одновременно стимулируя продукцию оксида азота в эндотелии и эпителиальных клетках канальцевого отдела нефрона.

Собственные наблюдения показывают, что блокада NO-синтазного звена цикла оксида азота приводит к отчетливому понижению величин ренального клиренса химически стабильных метаболитов оксида азота, объема диуреза и клиренса креатинина. Наряду с этим, угнетение аргинин-зависимого синтеза NO вызывает достоверное уменьшение выведения почками животных ОАВ как в абсолютном выражении, так и значений стандартизированной на 1 мл клубочкового фильтрата экскреции. По нашему мнению, уместно заметить, что ослабление ренального клиренса избыточных количеств ОАВ происходит на фоне снижения объема диуреза и повышения концентрации креатинина мочи, в сравнении с аналогичными параметрами в контрольной группе. Совокупность приведенных сдвигов в деятельности почек, скорее всего, свидетельствует о более высоких темпах реабсорбции жидкости и ОАВ канальцевым эпителием. Возможно, результатом такой перестройки осморегулирующей функции почек, индуцированной блокатором NO, становится умеренное снижение уровня осмоляльности внеклеточной жидкости организма. Анализируя собственные результаты исследований, можно заключить, что высказываемые выше предположения о возможном прямом ингибирующем действии солевого раствора на внутрипочечную про-



**Влияние блокатора NO-синтаз на деятельность почек белых крыс  
в условиях нагрузки 3%-м раствором хлорида натрия, M±m**

Исследуемые показатели	Контроль, n=20	Введение блокатора NO-синтаз, n=15
Диурез, мл/(ч·100 г) м. т.	2,2±0,3	1,2±0,1 P<0,01
Клиренс креатинина, мкл/мин	957±37	742±29 P<0,01
Креатинин мочи, мкмоль/л	1687±61	3235±47 P<0,01
Нитриты мочи, мкмоль/л	3,3±0,2	1,1±0,1 P<0,01
Экскреция нитритов, мкмоль/(ч·100 г) м. т.	0,0067±0,0008	0,0018±0,0002 P<0,01
Нитраты мочи, мкмоль/л	30,6±0,7	14,9±0,3 P<0,01
Экскреция нитратов, мкмоль/(ч·100 г) м. т.	0,063±0,007	0,017±0,003 P<0,01
Белок мочи, мг/л	26±3	983±19 P<0,01
Экскреция белка, мг/(ч·100 г) м. т.	0,051±0,004	1,097±0,086 P<0,01
Осмоляльность мочи, мосмоль/кг H <sub>2</sub> O	718±9	711±23
Экскреция OAB, мосмоль/(ч·100 г) м. т.	1,557±0,007	0,815±0,012 P<0,01
Экскреция нитритов, мкмоль/мл фильтрата	(2,63±0,17)·10 <sup>-4</sup>	(0,83±0,15)·10 <sup>-4</sup> P<0,01
Экскреция нитратов, мкмоль/мл фильтрата	(2,7±0,5)·10 <sup>-3</sup>	(1,1±0,2)·10 <sup>-3</sup> P<0,01
Экскреция белка, мг/мл фильтрата	(1,3±0,1)·10 <sup>-3</sup>	(37,8±1,6)·10 <sup>-3</sup> P<0,01
Экскреция OAB, мосмоль/мл фильтрата	(16,7±0,8)·10 <sup>-3</sup>	(9,9±0,5)·10 <sup>-3</sup> P<0,01
Осмоляльность плазмы крови, мосмоль/кг H <sub>2</sub> O	321±3	309±1 P<0,01
Креатинин плазмы крови, мкмоль/л	59±1	79±5 P<0,01
Нитриты плазмы крови, мкмоль/л	3,4±0,2	5,7±0,3 P<0,01
Нитраты плазмы крови, мкмоль/л	4,1±0,2	6,4±0,4 P<0,01

*Примечание.* n — число наблюдений; P — показатель достоверности отличий в сравнении с контролем.

дукцию ангиотензина-II и стимулирующем эффекте в отношении секреции NO не находят экспериментального подтверждения.

Наряду с перечисленными ренальными эффектами блокады NO, заслуживает внимания резкое усиление почечных потерь белка. Патологические механизмы протеинурии, обусловленной введением

блокатора NO-синтаз, скорее всего, объясняются изменениями активности внутрипочечных гуморальных систем ауорегуляции функций почки и, вероятно, могут иметь определенную специфику в зависимости от продолжительности назначения блокатора [8; 11]. Результаты проведенных исследований позволяют предположить, что патогенез массивной

протеинурии, выявленной в условиях нагрузки солевым раствором, скорее всего, связан с повышением тонуса клубочковых артериол и ростом внутриклубочкового гидростатического давления [9; 11]. Авторы высказывают мнение о том, что блокада синтеза оксида азота инициирует рост внутрипочечной секреции эндотелинов, а сочетанное воздействие бло-



катора NO и солевой нагрузки стимулирует внутриорганный ренин-ангиотензиновую систему. В свою очередь, одновременное повышение влияния эндотелинов и ангиотензина-II на деятельность почек может приводить к усилению канальцевой реабсорбции жидкости, ОАВ и снижению скорости клубочковой фильтрации.

Основываясь на вышеизложенном при сравнительном анализе силы воздействия блокатора на процессы фильтрации и канальцевого транспорта веществ, вполне логично допустить, что понижение клиренса креатинина на фоне отчетливо уменьшения величины почечной экскреции жидкости и ОАВ, в меньшей степени, связаны с преобладанием канальцевого влияния блокатора над сосудисто-клубочковыми эффектами. Вероятно, сосудосуживающее действие гуморальных факторов, наряду с ростом внутриклубочкового гидростатического давления, обуславливает увеличение коэффициента фильтрации. Рассматривая особенности гуморальных систем ауторегуляции почки, заметим, что индуцируемая блокатором NO-синтаз ретенция нитритов и нитратов во внеклеточной жидкости, на наш взгляд, — это проявление возросшей роли нитрит-редуктазного звена цикла оксида азота [5] в условиях снижения мощ-

ности NO-синтазного звена цикла оксида азота.

### Выводы

1. Установлено, что у белых крыс острая блокада аргинин-зависимого синтеза NO в условиях нагрузки 3%-м раствором хлорида натрия сопровождается понижением величины клиренса креатинина и диуреза.

2. Показано, что блокада NO приводит к снижению ренального клиренса эндогенных нитритов и нитратов на фоне повышения концентрации данных соединений в плазме крови.

3. Выявлено, что острая блокада сопровождается изменениями осморегулирующей функции почек, что проявляется в снижении ренального клиренса осмотически активных веществ.

### ЛИТЕРАТУРА

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

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

3. Ренальные механизмы поддержания осмотического гомеостаза при солевой нагрузке / В. Н. Запорожан, А. И. Гоженко, С. И. Доломатов и др. // Авиакосмическая и экологическая медицина. — 2004. — Т. 38, № 5. — С. 58-59.

4. Пахмурный Б. А. О механизме действия сердечных гликозидов на

функцию почек и водно-солевой обмен: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. — Новосибирск, 1969. — 29 с.

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

6. Study on the Relationship Between Plasma Nitrite and Nitrate Level and Salt Sensitivity in Human Hypertension Modulation of Nitric Oxide Synthesis by Salt Intake / N. Fujiwara, T. Osanai, T. Kamada et al. // Circulation. — 2000. — Vol. 101. — P. 856-861.

7. Herrera M., Garvin J. L. Recent Advances in the Regulation of Nitric Oxide in the Kidney // Hypertension. — 2005. — Vol. 45. — P. 1062-1071.

8. Godfrey M., Majid D. S. Renal handling of circulating nitrates in anesthetized dogs // Am. J. Physiol. Renal. Physiol. — 1998. — Vol. 275, N 1. — P. F68-F73.

9. Gunduz F., Kuru O., Kemal Ü. Effect of nitric oxide on exercise-induced proteinuria in rats // J. Appl. Physiol. — 2003. — Vol. 95. — P. 1867-1872.

10. Plasma nitrite rather than nitrate reflects regional endothelial nitric oxide synthase activity but lacks intrinsic vasodilator action / Th. Lauer, M. Preik, T. Rassaf et al. // Proc. Natl. Acad. Sci. USA. — 2001. — Vol. 98, N 22. — P. 12814-12819.

11. Sayago C. M., Beierwaltes W. H. Nitric oxide synthase and cGMP-mediated stimulation of renin secretion // Am. J. Physiol. Regul. Integr. Comp. Physiol. — 2001. — Vol. 281, N 4. — P. R1146-R1151.

12. 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.

УДК 616.831-005.1:616.832.4:615.217.3-07

Н. В. Журавель, В. Й. Мамчур, І. Ф. Бєленічев

## ОСОБЛИВОСТІ МІЖПІВКУЛЬОВОЇ НЕЙРОПРОТЕКТОРНОЇ ДІЇ ПІРАЦЕТАМУ І ФЕНІБУТУ ЗА ДАНИМИ МОРФОМЕТРИЧНОГО АНАЛІЗУ

Дніпропетровська державна медична академія

Нейропсихофармакологія сьогодні належить до провідних галузей медицини. Це пояснюється тим, що неврологічна патологія — одна з найпо-

ширеніших причин захворюваності та смертності в усьому світі [1; 2]. У структурі неврологічних захворювань, які суттєво впливають на подальшу

якість життя пацієнта, значне місце посідають інсульти, черепно-мозкові травми, хронічні дисциркуляторні енцефалопатії, нейродегенеративні захво-

