

6. **Степанова О.И.** Метод взятия крови из малой подкожной вены голени у мышей // Биомедицина. 2006. № 2. С.137-139.
7. <http://donat.kiev.ua/klin9.aspx>

Strain-specific peculiarities of physiological reactions at different levels of organization in mice under conditions of acute irradiation

E.N. Arkhipova, I.B. Alchinova, N.N. Khlebnikova, I.Yu. Egorova, A.S. Bobe, H.H. Semenov, A.A. Antipov, Ts.Ts. Sodboev, M.Yu. Karganov

Reactions to gamma-irradiation in an acute dose of 750 R in 101/Hf and C3H/Sn mice at different physiological levels were analyzed. LC histograms of blood serum during the first three weeks after irradiation were characterized by reduced content of particles in the first interval and considerably increased differences in the third interval (>91.26 nm). In C3H/Sn and 101/Hf mice, the incidence of tissue alterations of different severity in the intestine was similar. The anxiety level evaluated by open field test was higher in 101/Hf mice.

Key words: irradiation, strain-specific differences, laser correlation spectroscopy.



Нефропротективное влияние антагонистов кальция (экспериментальное исследование)

А.Б. Батько

Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова
Санкт-Петербург

Контактная информация: Батько Андрей Борисович abb69@mail.ru

Проведена оценка активности энзимурии на экспериментальной модели нефролитиаза с использованием антагонистов кальция. Полученные результаты исследования характеризуют точку приложения антагонистов кальция у больных мочекаменной болезнью и свидетельствуют о возможности их применения по новым показаниям.

Ключевые слова: антагонисты кальция, мочекаменная болезнь.

В связи с особенностями кровотока, почечная ткань чувствительна к гипоксии. Проксимальные почечные каналы даже в обычном состоянии находятся на грани гипоксии, поэтому даже умеренное снижение почечного кровотока усугубляет это состояние, что проявляется повреждением клеток канальцев и является пусковым механизмом прогрессирования хронической болезни почек. Наличие конкремента в почке при нефролитиазе приводит к нарушению микроциркуляции сосочково-чашечной зоны с развитием локальной ишемии и последующим каскадом гемодинамических изменений, приводящих к развитию склеротических процессов в паренхиме [4].

Цель. Оценить уровень энзимурии на экспериментальной модели нефролитиаза при использовании антагонистов кальция (АК).

Материалы и методы

Экспериментальный нефролитиаз (ЭН) вызывали по методике S. Kumar (1991). Исследование проведено в осенний период на 34 аутбредных крысах-самцах линии *Wistar*, массой 220-270 г., которых содержали на стандартной диете в естественном световом режиме. На 7-е, 14-е и 21-е сутки животные помещались в индивидуальные клетки, приспособленные для сбора мочи. Экспериментальные животные получали 1%-раствор этиленгликоля вместо воды *ad libitum*. Введение препаратов осуществлялось внутрижелудочно с помощью атравматического зонда, один раз в сутки, в строго установленное время. В работе исследовали АК различных групп – производных дигидропиридина (нифедипин, пр-во KRKA, Словения) и отечественного АК А-29 (производное бензопирана,

про-во СПб НИИВС, Россия) в дозах, составляющих ED50. Особенностью новосинтезированного препарата А-29 по сравнению с другими АК является высокая активность (30 мг/сут.) при низкой токсичности (LD50 – 2500 мг/кг) и большой терапевтической широте. Препарат обладает не только спазмолитическими, но и противоишемическими свойствами, улучшая кровоток в ишемизированной зоне, способствуя более быстрому восстановлению нарушенного белкового, энергетического и электролитного баланса, улучшает морфофункциональное состояние зоны ишемии. Экспериментальные животные были разделены на шесть групп. Интактным (интактная группа – ИГ, n=6) и контрольным животным (контрольная группа – КГ, n=5) в качестве плацебо вводили 1% крахмальную взвесь в объеме до 2 мл, также в строго установленное время. Группа животных получала нифедипин в дозе 11 мг/кг с момента начала эксперимента (нифедипин профилактика – НП, n=6), следующая группа получала нифедипин в той же дозе с 21-го дня эксперимента (с момента достижения патологии), на протяжении 14 дней (нифедипин лечение – НЛ, n=6). Остальные две группы животных получали препарат А-29 в дозе 5 мг/кг по аналогичной схеме: одна группа с 1-го по 21-й день эксперимента (А-29 профилактика – АП, n=5), другая – с 21-го, на протяжении 14 дней (А-29 лечение – АЛ, n=6). О функциональном состоянии почек судили по концентрации мочевины и креатинина в моче, относительной плотности мочи, диурезу. Маркерами повреждения почечного эпителия при ЭН служили количественные показатели экскреции лактатдегидрогеназы КФ1.1.1.27 (ЛДГ) и γ-глутамилтрансферазы КФ2.3.2.2 (ГГТ) в пересчете на экскрецию креатинина в сутки [3], определяемые с помощью на-

бора тест-системы «ПАРМА – диагностика» (Россия).

Результаты и их обсуждение

Изменения экскреции мочевины и креатинина характеризовали развитие почечной патологии, однако эти показатели отстают от времени повреждения и не позволяют дифференцировать острое почечное повреждение от хронического почечного заболевания. В настоящее время предложен ряд биомаркеров, экскретируемых с мочой и позволяющих дифференцировать заболевание на ранних стадиях. Большинство этих маркеров экспрессируются в канальцевом аппарате почек и в повышенных количествах выделяются с мочой, что позволяет осуществить фармакологическую оценку лекарственных средств. В течение первой недели эксперимента мочевиная экскреция ЛДГ выросла в 7,5 раз, что свидетельствует о цитолизе клеток почечных канальцев, т.к. данный фермент является цитоплазматическим и равномерно распространен между корковым и мозговым слоями почек. Дальнейшее снижение экскреции ЛДГ, по нашему мнению, свидетельствует о развитии адаптивных механизмов почечных канальцев. В свою очередь, мочевиная экскреция ГГТ нарастала медленно, что связано с особенностями данного фермента, и превышала исходные значения в 3,5 раза, начиная со второй недели и до конца эксперимента. Маркеры повреждения почечных канальцев, которые проявлялись энзимурией при ЭН, явились достаточно информативными показателями фармакологической активности изучаемых АК. На фоне профилактического применения АК обеих групп отмечено снижение показателей уровня энзимурии. На протяжении эксперимен-

та в группах НП и АП активность ЛДГ была выше, чем в ИГ, но статистически достоверно отличалась от КГ и была более выраженной у препарата А-29. Однако на фоне лечения экспериментальных животных АК активность энзимурии нормализовалась только в группе АЛ, статистически достоверно отличаясь от подобных показателей КГ, а в группе НЛ снижение ГГТ произошло к окончанию курса лечения только на 46%, что носило статистически недостоверный характер.

Важное значение имеет влияние АК на почечную гемодинамику, однако биохимические маркеры повреждения почечных канальцев позволяют судить о более тонких механизмах влияния [5]. Учитывая, что наибольшее количество ГГТ обнаружено в клетках проксимальных извитых канальцев и в исходящей петле Генле, а сам фермент является мембраносвязанным, подобный длительный прирост обусловлен постепенным повреждением мембран клеток канальцев при ЭН [7]. Учитывая чувствительность клеточных мембран к мембранотропным веществам экзогенного происхождения, в роли которых выступают производные фенола [1, 6], целесообразно считать, что преимущественная фармакологическая активность препарата А-29 связана с его химической структурой (этилендиоксибензопиран), что обуславливает применение препаратов растительного происхождения как эмпирически выбранную тактику лечения больных уролитиазом [2].

Выводы

1. Полученные результаты позволяют охарактеризовать точку приложения антагонистов кальция при экспериментальном нефролитиазе, а именно на клеточные мембраны почечных канальцев, что проявляется снижением мочевиной экскреции маркерных ферментов.
2. Ослабление процесса литолиза мембран почечных канальцев позволяют рекомендовать применение антагонистов кальция по новым показаниям.

Список литературы

1. *О.В. Азарова, В.М. Брюханов, Я.Ф. Зверев и др.* Нефрология. 2009. №2. С. 81-85.
2. *А.Б. Батько.* Вестник ВолГМУ. 2010. № 2. С. 93-97.
3. *В.М. Брюханов, Я.Ф. Зверев, В.В. Лампатов и др.* Нефрология. 2008. №1. С. 69-74.
4. *П.В. Глыбочко, А.А. Свистунов, А.Н. Россоловский и др.* Урология. 2010. №3. С. 3-6.
5. *В.В. Ключков, А.В. Ключков* Вестник новых медицинских технологий. 2009. №4. С. 67-68.
6. *М.Н. Макарова, В.Г. Макаров.* Молекулярная биология флавоноидов. Лемма. Санкт-Петербург. 2010.
7. *С.К. Veena, A. Josephine, S.P. Preetha,* Life Sci. 2006. № 19. P. 1789-1795.

Effect of calcium antagonists on the kidney (experimental study)

A.B.Batko

An assessment activity enzimizurii in an experimental model of nephrolithiasis with calcium antagonists. The results obtained characterize the application point of calcium antagonists in patients with urolithiasis and indicate the possibility of their use in new indications.

Key words: calcium antagonists, urolithiasis.