

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ
ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ
«СЕВЕРО-ОСЕТИНСКАЯ ГОСУДАРСТВЕННАЯ МЕДИЦИНСКАЯ
АКАДЕМИЯ» МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ
ФЕДЕРАЦИИ

НАУЧНЫЙ ДОКЛАД НА ТЕМУ:

**«Экспериментальные алкоголь-индуцированные
нефропатия и кардиопатия (моделирование, патогенез,
профилактика)»**

Автор:

Земляной Владлен Михайлович

Научный руководитель:

д.м.н., профессор Брин Вадим Борисович

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы исследования и степень ее разработанности.

В последние годы наблюдается увеличение частоты хронических поражений, вызываемых длительным употреблением этанола, что в первую очередь связано с социально-экономическими факторами. Систематическое употребление алкоголя приводит к развитию хронической алкогольной интоксикации. Формирование хронической алкогольной интоксикации взаимосвязано с нарушением внутренних процессов, протекающих в организме, что является площадкой для развития большого круга заболеваний (P. Lentini, L. Zanolì, 2017).

Тяжелые условия труда, низкий уровень жизни, проблемы со здоровьем зачастую являются триггером злоупотребления спиртными напитками. Статистические исследования в Российской Федерации установили, что при поступлении в стационары медицинских учреждений каждый третий мужчина в дополнение к основному недугу страдает от хронической алкогольной интоксикации. Этаноловая зависимость до сих пор остается одной из наиболее острых медико-социальных проблем не только в России, но и в других странах. Каждый год от алкоголя умирает около трех миллионов людей, что составляет больше пяти процентов всей смертности на планете, но необходимо заметить, что данная статистика отражает только те случаи, где установлено, что этанол явился причиной летального исхода, а не болезни, вызываемой им (A. Halvani, F. Mohsenpour, K. Nasiriani, 2013;; A. Heinz, A. Beck, M.G. Halil, M. Pilhatsch, M.N. Smolka, S. Liu, 2019).

Учитывая, что основным заболеванием может явиться почечная патология, ввиду роста летальности от почечных патологий, где она играет значительную роль и занимает 12-е место среди всех причин летальных исходов, а малое количество достоверных статистических данных исследований нефропатий иммуноопосредованного генеза оставляет открытым вопрос экспериментального изучения патологии (M. El-Mas, A. A. Abdel-Rahman 2019; V. N. Perfilova, M. V. Kustova, T. A. Popova, G. H. Khusainova, I. I. Prokofiev, K. I. Nesterova, 2021).

Наряду с этим в условиях сильного загрязнения свинцом (более 10 разрешенных концентраций) в России проживает более 256 тыс. человек, каждый год с расширением производств эта цифра продолжает расти, что также требует изучения функциональных и патоморфологических механизмов на фоне сопутствующих заболеваний (С.О. Абдуллаева, 2018).

Патогенетический механизм воздействия алкоголя на организм многообразен и до конца не изучен. Основными органами-мишенями экзогенного этанола в основном являются сердечно-сосудистая система, почки и печень. Окисление и детоксикация большей части поступившего в организм алкоголя происходит с помощью печени. Почки наряду с другими органами-мишенями участвуют в обезвреживании остальных 10% этанола

Способам профилактики и лечения полиорганных поражений, вызванных этанолом, в современных экспериментальных исследованиях уделено мало внимания. Между тем, экспериментальное моделирование и разработка новых способов воссоздания модели хронической алкогольной интоксикации позволяет детальнее изучить патогенез и разработать пути лечения этой патологии. Для профилактики хронической алкогольной интоксикации необходимы усилия разных специалистов. В последние годы развивается направление использования синтетических аналогов эндогенных биологических веществ. Использование таких веществ решает сразу ряд

задач, в числе которых: устранение их недостатка в организме и использование эффектов в лечении различных видов патологии.

Мелатонин - препарат, который является искусственным аналогом эндогенного гормона мелатонина, использовался нами в качестве профилактического средства в условиях экспериментальной хронической алкогольной интоксикации. Препарат обладает адаптогенным, иммуномодулирующим и антистрессовым действием, также снижает негативные эффекты перекисного окисления липидов в организме. Данный препарат зарекомендовал себя как мощное антиоксидантное средство и показал свою эффективность в ряде исследований влияния тяжелых металлов на организм (В.Б. Брин, Э.М. Гаглоева, 2013).

Цель исследования. Установить патогенетические механизмы формирования нефро- и кардиотоксических эффектов хронической алкогольной интоксикации и экспериментально обосновать эффективность использования гормона эпифиза мелатонина для профилактики токсического действия алкоголя на организм.

Задачи исследования:

1. Разработать модель хронической алкогольной интоксикации.
2. Изучить основные процессы мочеобразования и состояние водно-электролитного баланса у крыс в условиях спонтанного и водного диуреза при хронической алкогольной интоксикации и на фоне применения мелатонина.
3. Изучить основные процессы мочеобразования и состояние водно-электролитного баланса у крыс в условиях спонтанного и водного диуреза при хронической алкогольной интоксикации в сочетании с патологией почек, свинцовой интоксикацией и на фоне применения мелатонина.
4. Изучить изменения параметров системной гемодинамики крыс на фоне хронической алкогольной интоксикации и при применении мелатонина.
5. Изучить изменения параметров системной гемодинамики крыс на фоне хронической алкогольной интоксикации в сочетании с экспериментальной патологией почек, свинцовой интоксикацией и на фоне применения мелатонина.
6. Исследовать процессы перекисного окисления липидов и состояние антиоксидантной защиты у крыс на фоне хронической алкогольной интоксикации, при ее сочетании с экспериментальной патологией почек, свинцовой интоксикации и на фоне профилактического применения мелатонина.

Научная новизна исследования. Разработан и запатентован способ моделирования хронической алкогольной интоксикации у крыс, также впервые разработан способ моделирования алкоголь-индуцированной нефропатии на фоне аутоиммунного нефрита и свинцовой интоксикации. Изучено токсическое влияние хронической алкогольной интоксикации и ее сочетания с аутоиммунным нефритом и свинцовой интоксикацией на морфофункциональное состояние почек и сердечно-сосудистой системы у крыс. Выявлено, что нефротоксическое влияние хронической алкогольной интоксикации характеризуется увеличением спонтанного диуреза за счет снижения канальцевой реабсорбции воды, увеличением экскреции натрия и калия за счет снижения канальцевой реабсорбции катионов, а также протеинурией. Алкогольная интоксикация усиливает проявления аутоиммунного нефрита и свинцовой интоксикации.

Применение мелатонина при указанных патологических процессах выявило отчетливое протекторное влияние при нарушениях электролитно- водовыделительной функции почек при спонтанном диурезе и водной 5%-й нагрузке. Установлено, что применение антиоксиданта оказывает профилактирующий гемодинамические нарушения эффект при изученных моделях.

Доказана цитопротекторная активность мелатонина на фоне хронической алкогольной интоксикации и ее сочетании с аутоиммунным нефритом или свинцовой интоксикацией, что подтверждено восстановлением морфологического нарушения почек, тканей сердца и печени.

Новизна работы подтверждена 3 патентами на изобретение:

1. Способ моделирования хронической алкогольной интоксикации у крыс в эксперименте. № 2740569 от 15.01.2021 г.
2. Способ моделирования алкоголь-индуцированной нефропатии на фоне аутоиммунного нефрита у крыс в эксперименте. № 2771258 от 29.04.2022 г.
3. Способ профилактики алкоголь-индуцированной нефропатии на фоне свинцовой интоксикации у крыс в эксперименте. № 2786469 от 21.12.2022 г.

Теоретическая и практическая значимость исследования.

Данные исследования доказательно демонстрируют, что при патологическом влиянии этанола на организм и сочетании данной патологии с фоновым течением аутоиммунного нефрита или свинцовой интоксикации формируются стойкие патологические структурно-функциональные изменения со стороны почек и сердечно-сосудистой системы, а также страдает система антиоксидантной защиты. Полученные результаты относятся к разделу фундаментальной медицины и показывают патогенетические механизмы хронической алкогольной интоксикации, а также усугубления проявлений аутоиммунного нефрита или свинцовой интоксикации.

Результаты могут быть использованы в дальнейших исследованиях механизмов развития и проявлениях алкоголизма и его роли в потенцировании сопутствующих патологических процессов, а также в поисках более совершенных способов лечения и профилактики. Результаты диссертации приняты к использованию в учебном процессе на кафедрах нормальной физиологии и патологической физиологии, а также в научных исследованиях кафедр внутренних болезней ФГБОУ ВО СОГМА Минздрава РФ (г. Владикавказ) и ИБМИ Владикавказского научного центра РАН.

Методология и методы исследования.

Работа выполнена в соответствии с принципами доказательной медицины с использованием современных высокотехнологичных методов исследования и обработки данных. Предметом исследования являются ключевые параметры электролитово-водоудельительной функции почек, системной гемодинамики, показатели перекисного окисления липидов и антиоксидантной защиты. В работе использованы физиологические, биохимические, гистологические и статистические методы исследования. Проведение экспериментов в рамках настоящего исследования одобрено этическим комитетом ФГБОУ ВО СОГМА Минздрава Российской Федерации (протокол №10.4 от 26.11.2020 г.).

Положения, выносимые на защиту:

1. При созданной экспериментальной модели хронической алкогольной интоксикации происходят патологические изменения функции почек и системной гемодинамики.
2. Хроническая алкогольная интоксикация как изолированная патология, так и на фоне аутоиммунного нефрита или свинцовой интоксикации оказывает активирующий эффект на перекисное окисление липидов.
3. Использование мелатонина для профилактики хронической алкогольной интоксикации и данной патологии на фоне аутоиммунного нефрита или свинцовой интоксикации вызывает снижение выраженности патологических эффектов на функциональное и морфологическое состояние почек путем изменения активности процессов перекисного окисления липидов.

4. Применение мелатонина для профилактики хронической алкогольной интоксикации и данной патологии на фоне аутоиммунного нефрита или свинцовой интоксикации снижает кардиотоксические эффекты алкоголизации.

Степень апробации работы.

Материалы диссертации представлены на VII научно-практической конференции с международным участием «Новые технологии в рекреации здоровья населения» (Владикавказ, 2021); XX научной конференции молодых ученых и специалистов с международным участием «Молодые ученые – медицине» (Владикавказ, 2021); Региональной конференции медицинских вузов СКФО «Актуальные вопросы проектной деятельности в сфере медицинской науки и образования» (Махачкала, 2022).

Публикация результатов исследования.

По материалам диссертационного исследования опубликовано 10 научных работ, в которых подробно изложены основные положения выполненной диссертационной работы. В научных изданиях перечня ВАК Министерства науки и высшего образования Российской Федерации для публикации основных результатов диссертации на соискание учёной степени опубликовано 2 статьи, еще 2 публикации входят в наукометрические базы Scopus и Web of Science.

Личный вклад автора в выполнение исследования.

Диссертантом создана модель алкогольной нефропатии, лично проведены эксперименты по изучению функциональных изменений почек в условиях спонтанного диуреза и 5% водной нагрузки и свободнорадикального окисления, изучены параметры системной гемодинамики. Самостоятельно воспроизведены модели аутоиммунной и свинцовой нефропатии. Обработка полученных результатов, аналитическая и статистическая оценка проводились лично автором. Научные публикации и документы для регистрации прав на интеллектуальную собственность были подготовлены лично и в соавторстве. Работа с экспериментальными животными проводилась также лично автором. Результаты работы удостоены премии Главы Республики Северная Осетия-Алания в области науки и техники для молодых ученых и специалистов (г. Владикавказ, 2021 г.)

Структура и объем диссертационной работы

Диссертация изложена на 166 страницах, включает введение, главы обзора литературы, материалов и методов исследования, 3 главы изложения собственных результатов исследования, заключение и обсуждение результатов, выводы, практические рекомендации, список используемых сокращений, список литературы. Библиографический указатель включает 164 работы. Текст диссертации включает 53 рисунка, 18 цифровых таблиц.

Содержание работы

Материалы и методы исследования

Работа проведена на 384 крысах-самцах линии Wistar массой 200-300 граммов. Исследования выполнялись в соответствии с 11-й статьёй Хельсинской декларации Всемирной медицинской ассоциации, «Международными рекомендациями по проведению медико-биологических исследований с использованием животных» (1985) и правилами лабораторной практики в Российской Федерации (приказ МЗ РФ от 01.04.2016 г. № 199).

Экспериментальные животные находились на стандартном пищевом рационе в условиях свободного доступа к воде и пище. Световой режим - естественный.

Посредством простой рандомизации животные были поделены на следующие группы: интактные животные (N=12), группа с введением мелатонина в дозе 10 мг/кг (N=12), группа с введением 40%-го этанола в дозе 3,0 г/кг в течение месяца (N=12),

группа с введением 40%-го этанола в дозе 3,0 г/кг в течение месяца и профилактикой мелатонином (N=12) группа с введением раствора амида изовалериановой кислоты в дозе 500 мг/кг в течение месяца (N=12), группа с введением раствора амида изовалериановой кислоты в дозе 500 мг/кг в течение месяца и профилактикой мелатонином (N=12), группа с моделированием хронической алкогольной интоксикации (N=12), группа с моделированием хронической алкогольной интоксикации и введением и профилактикой мелатонином (N=12), группа с моделированием аутоиммунного нефрита (N=12), группа с моделированием аутоиммунного нефрита и введением мелатонина и профилактикой мелатонином (N=12), группа с моделированием свинцовой интоксикации (N=12), группа с моделированием свинцовой интоксикации и профилактикой мелатонином (N=12), группа с моделированием хронической алкогольной интоксикации на фоне аутоиммунного нефрита (N=12), группа с моделированием хронической алкогольной интоксикации на фоне аутоиммунного нефрита и профилактикой мелатонином (N=12), группа с моделированием хронической алкогольной интоксикации на фоне свинцовой интоксикации (N=12), группа с моделированием хронической алкогольной интоксикации на фоне свинцовой интоксикации и профилактикой мелатонином (N=12).

Модель хронической алкогольной интоксикации создавалась путем растворения ингибитора алкогольдегидрогеназы амида изовалериановой кислоты в воде, очищенной от растворенных в ней минеральных солей и органических веществ, чтобы на 1 ед. раствора равную 0,9 мл, приходилось 50 мг амида изовалериановой кислоты и на каждые 100 г веса крысы вводилось 0,9 мл действующего раствора, что не является чрезмерной водной нагрузкой на организм животного. Раствор амида изовалериановой кислоты вводится через зонд в желудок каждый день в течение 30 дней одновременно вместе с 40%-ным раствором этанола в дозе 3,0 г/кг веса животного.

Свинцовая интоксикация моделировалась путем растворения в дистиллированной воде ацетата свинца так, чтобы на единицу раствора, равную 0,2 мл, приходилось 5 мг свинца (в пересчете на металл). На каждые 100 г веса крысы вводят 0,1 мл полученного раствора, что не является чрезмерной водной нагрузкой на организм экспериментального животного.

Аутоиммунный нефрит моделировался однократным введением в 5 мест (подкожно в подмышечные и паховые области, внутрибрюшинно) по 0,2 мл равнодолевой смеси гомогената коркового вещества почки (на 100,0 мг ткани 1,0 мл физраствора) с полным адьювантом Фрейнда.

Определение показателей спонтанного диуреза реализовывалась путем размещения животных в специальные обменные клетки, где в течение 6 часов происходил сбор мочи с рефлекторным опорожнением мочевого пузыря по истечении заданного времени. В полученном биоматериале исследовалась концентрация натрия, калия, креатинина и общего белка. Для проведения эксперимента в условиях водной нагрузки животным через зонд напрямую в полость желудка вводилась водная нагрузка (5% от массы животного), после чего крыс закрывали в обменные клетки на 3 часа, где через каждый час собиралась моча. В биоматериале изучалось количественное содержание натрия, калия и креатинина. Скорость клубочковой фильтрации определяли по клиренсу эндогенного креатинина (мл/ч/100 г массы тела животного). Концентрацию креатинина и общего белка в моче и плазме крови определяли на спектрофотометре «PV1251A», Solar (Беларусь) с помощью наборов «Креатинин» и «Белок» от производителя «Агат-Мед» (Москва, Россия). С помощью анализатора электролитов АЭК-01, Кверти-Мед (Россия) в плазме крови определяли концентрацию натрия и калия.

Для оценки процессов перекисного окисления липидов (ПОЛ) определяли концентрацию в крови гидроперекисей (ГП) по методу В.Б. Гаврилова и малонового диальдегида (МДА) по методу, основанному на его взаимодействии с тиобарбитуровой кислотой. Также было исследовано состояние антиоксидантной системы (АОС), для чего была определена активность каталазы по методу E. Beutler и супероксиддисмутазы (СОД). Принцип метода основан на способности аутоокисления адреналина с ранее появляющимися продуктами свободнорадикального окисления.

Определение показателей гемодинамики осуществлялось в остром эксперименте под золетиловым наркозом (внутримышечно в дозе 0,2 мл на 100 гр). Определялись следующие характеристики: АД – прямым способом путём введения катетера с наружным диаметром 1 мм в бедренную артерию. Катетер предварительно заполнялся 10 % раствором гепарина («Гемапаксан» Италия), который разводили в физиологическом растворе, и подключался к электроманометру «ДДА». Для измерения минутного объёма крови через левую общую сонную артерию в дугу аорты вводился термистор МТ-54М. Физиологический раствор фиксируемой температуры объёмом 0,2 мл вводился в правое предсердие через катетер по правой ярёмной вене. Запись кривой терморазведения производилось на самописце ЭПП-5 (Россия). Показания АД фиксировались с помощью монитора МХ-04 (Россия). Рассчитывалось среднее артериальное давление (САД) по формуле $САД = ДД + 1/3 ПД$, где ДД – диастолическое давление; частота сердечных сокращений (ЧСС) определялась с помощью монитора МХ-04; по формулам рассчитывались сердечный индекс (СИ), ударный индекс (УИ) и удельное периферическое сосудистое сопротивление (УПСС).

В конце эксперимента животные забивались под золетиловым наркозом для исследования плазмы и тканей. Для проведения гистологических исследований образцы тканей почки и сердца фиксировали в 10% нейтральном формалине, после чего подвергали заливке в парафин с последующим приготовлением срезов толщиной 4-5 микрон. Срезы окрашивались гематоксилином и эозином. Изучение срезов проводилось в проходящем свете при помощи микроскопа Zeiss Primo Star под увеличением $40 \times 100 \times 600$. Полученные результаты обрабатывались с помощью стандартного пакета программ Microsoft Excel 2019 и Statistica 10.0. Для статистической обработки результатов, исходя из количества выборок и нормального распределения рядов сравнения, установленного по критерию Шапиро – Уилка ($W_f \gg W_m$), применяли t-критерий Стьюдента. Различия считались достоверными при $p < 0,05$. Для количественной оценки данных рассчитывали описательные статистические показатели: среднюю арифметическую и ошибку средней ($M \pm m$). О наличии значимых различий и факторных влияний судили при критическом уровне достоверности (p) меньшем 0,05.

РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Моделирование и проявления хронической алкогольной интоксикации с профилактическим применением мелатонина

Исследования функционального состояния почек у животных с хронической алкогольной интоксикацией показали достоверное снижение 6-ти часового спонтанного диуреза от интактного контроля, что коррелирует с показателями снижения скорости клубочковой фильтрации (Табл.1).

Снижение количества выделяемой мочи при спонтанном диурезе в группе с хронической этаноловой интоксикацией было вопреки уменьшению канальцевой реабсорбции воды в сравнении с исходными показателями. Такие изменения характерны при воздействии метаболитов этанола на системы организма.

Электролитовыделительная функция почек животных с хронической этаноловой интоксикацией в условиях спонтанного диуреза демонстрировала значительное

увеличение экскреции натрия и калия относительно исходных значений. Концентрация натрия в крови снижалась, тогда как концентрация калия в крови достоверно увеличивалась. Известно, что повышенное выведение электролитов с мочой в условиях этаноловой интоксикации связано со способностью алкоголя и его метаболитов блокировать или снижать работу ферментных транспортных систем в дистальных канальцах нефрона.

Таблица 1. Показатели водовыделительной функции почек у крыс в условиях хронической алкогольной интоксикации.

| Условия опыта | Диурез, (мл/час/100г) | Клубочковая фильтрация, (мл/час/100 г) | Относительная канальцевая реабсорбция воды (%) | Содержание белка в моче (мг/мл) |
|--|--------------------------|--|---|---------------------------------------|
| Интактные животные | 0,092±0,004 | 19,8±1,41 | 99,53±0,012 | 0,137±0,012 |
| Мелатонин в дозе 10 мг/кг | 0,098±0,0031 | 20,3±1,122 | 99,54±0,014 | 0,098±0,004 |
| | - | - | - | - |
| 40%-го этанол в дозе 3,0 г/кг в течение месяца | 0,087±0,007 | 17,9±1,5 | 99,51±0,010 | 0,156±0,007 |
| | - | - | - | - |
| 40%-го этанол в дозе 3,0 г/кг в течение месяца и мелатонин в дозе 10 мг/кг | 0,090±0,0034 | 18,42±1,212 | 99,523±0,012 | 0,155±0,0086 |
| | - | - | - | - |
| Амид изовалериановой кислоты в дозе 500 мг/кг в течение месяца | 0,085±0,008 | 18,6±1,65 | 99,54±0,011 | 0,156±0,013 |
| | - | - | - | - |
| Амид изовалериановой кислоты 500 мг/кг в течение месяца и мелатонин 10 мг/кг | 0,081±0,0052 | 18,43±1,322 | 99,548±0,014 | 0,114±0,0102 |
| | - | - | - | - |
| Моделирование хронической алкогольной интоксикации | 0,073±0,005 (**) | 14,3±0,9 (**) | 99,49±0,009 (**) | 0,401±0,023 (***) |
| Моделирование хронической алкогольной интоксикации и мелатонин в дозе 10 мг/кг | 0,087±0,0021 (#) | 16,84±0,873 - | 99,517±0,011 (#) | 0,221±0,0145 (***)###) |

Примечание: (*) – p≤0,05; (**) – p≤0,01; (***) – p≤0,001 по сравнению с фоном
(#) – p≤0,05; (##) – p≤0,01; (###) – p≤0,001 по сравнению группой №7

Исследования водовыделительной функции почек экспериментальных животных в условиях водной нагрузки (5% массы тела) в группе с моделированием хронической алкогольной интоксикации, где выявлялось уменьшение объема диуреза на 1-м, 2-м часе водной нагрузки, связанное со снижением скорости клубочковой фильтрации на 1-м, 2-м, и 3-м часе, вопреки тенденции к снижению канальцевой реабсорбции воды на 1-м и 2-м часе водной нагрузки относительно исходных значений. Диурез за 3 часа наблюдался ниже контрольных значений, как и выведение водной нагрузки относительно интактной группы. Полученные результаты исследований не противоречат существующим литературным данным. Выявлялось увеличение экскреции калия на 1-м и 3 часе относительно исходных значений. Фильтрационный заряд натрия на 1-м, 2-м, и 3 часе показывал снижение. Канальцевая реабсорбция катиона на 1-м и 3 часе водной нагрузки демонстрировала снижение относительно контрольных значений. Концентрация натрия в крови на 1-м, 2-м, и 3 часе снижалась, тогда как концентрация калия на 1-м, 2-м, и 3 часе в крови достоверно увеличивалась относительно исходных значений.

Применение мелатонина на фоне хронической алкогольной интоксикации выявило увеличение спонтанного диуреза и канальцевой реабсорбции воды относительно группы без применения мелатонина, также установлено снижение величины протеинурии. Наблюдалось увеличение экскреции натрия и калия. Канальцевая реабсорбция натрия

демонстрировала увеличение, также наблюдалось увеличение концентрации натрия и снижение концентрации калия в плазме крови. Полученные результаты свидетельствуют об успешном профилактическом влиянии мелатонина, что также соответствует описанным в литературе данным.

При изучении гемодинамических показателей у животных с изолированным введением 40%-го этанола в дозе 3,0 г/кг в течение месяца, как и группе с изолированным введением раствора амида изовалериановой кислоты в дозе 500 мг/кг в течение месяца, у экспериментальных животных не выявлено достоверных изменений параметров гемодинамики от контрольных значений. В группе с моделированием хронической алкогольной интоксикации наблюдались выраженные изменения показателей системной гемодинамики по сравнению с интактной группой экспериментальных крыс. Было выявлено достоверное повышение САД, что не противоречит данным литературы. Выявлялось повышение УПСС, что являлось основным фактором, ведущим к увеличению АД при интоксикации этанолом. Снижение СИ и УИ, видимо, было следствием механизмов рефлекторной регуляции, а также отрицательных изменений структурно-функционального состояния сердечной мышцы. Последнее, очевидно, обусловлено наличием у этанола и его метаболитов выраженного кардиотоксического влияния. Самым токсичным из метаболитов этанола является ацетальдегид, индуцирующий гипертрофию миокарда, кардиосклероз и нарушения ритма сердца. Ввиду использования нами ингибитора алкогольдегидрогеназы, этанол оказывает прямое токсическое влияние на органы-мишени, также долгое время сохраняется умеренно высокий уровень высокотоксичного ацетальдегида (Табл.1).

В ходе проведения исследований установлено, что на фоне хронической алкогольной интоксикации формируется выраженный окислительный стресс, что проявляется в виде повышения содержания малонового диальдегида, гидроперекисей и супероксиддисмутазы, а каталаза демонстрировала снижение относительно контрольных значений. Этанол оказывает мультифакторное влияние на организм, что в основном проявляется цепочкой патологических изменений, связанных со свободнорадикальным окислением липидов клеточных мембран. На данный момент уже точно установлено, что этанол ускоряет процессы ПОЛ в организме и при хроническом течении процессов истощает антиоксидантные ресурсы. Введение антиоксиданта мелатонина в дозе 10 мг/кг показало увеличение показателей активности каталазы и супероксиддисмутазы.

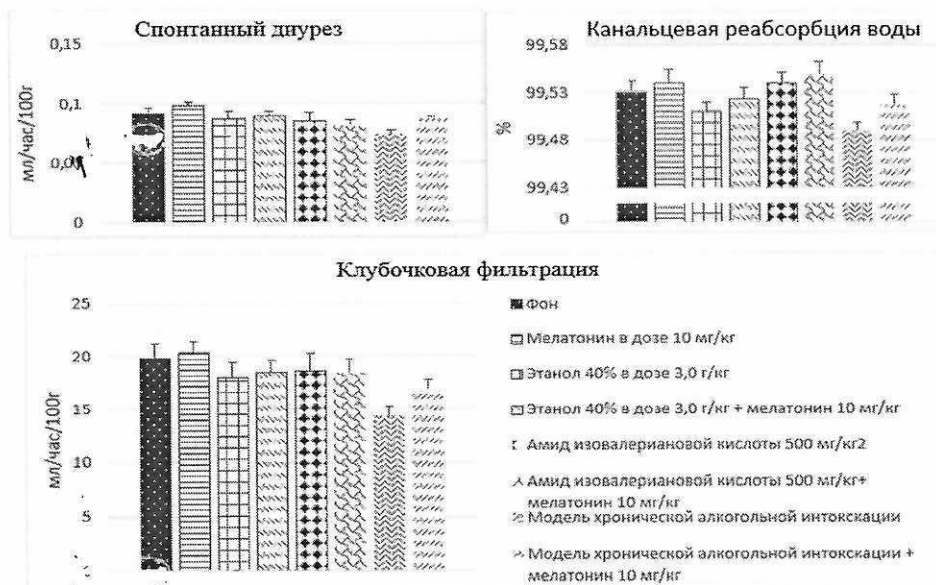
Изменения функций ренальной системы при хронической алкогольной интоксикации подтверждались и при исследовании микропрепаратов. Установлена картина мезангиопролиферативного гломерулонефрита, которая характерна для токсической алкогольной нефропатии. При этом в тканях почек определялись в большом количестве мелкоточечные кровоизлияния в строму, пролиферация и гипертрофия мезангиальных клеток, расширение мезангия. Также отмечались гиалиново-капельная дистрофия и частичный некроз эпителия канальцев на фоне течения хронической алкогольной интоксикации. Имели место зоны с очаговой лимфогистиоцитарной инфильтрацией стромы.

Презвлия хронической алкогольной интоксикации на фоне аутоиммунного нефрита профилактическим применением мелатонина

Моделирование хронической алкогольной интоксикации и аутоиммунного нефрита в течение 30 дней приводило к развитию токсической алкогольной нефропатии, но с более выраженными изменениями. Установлено достоверное уменьшение объема 6-часового спонтанного диуреза, связанное со снижением скорости клубочковой фильтрации, несмотря на уменьшение канальцевой реабсорбции воды. Увеличение

концентрации белка в моче также было ярче выражено, чем при хронической алкогольной интоксикации без сопутствующей патологии (Рис.1).

В группе с хронической алкогольной интоксикацией на фоне аутоиммунного нефрита выявлено снижение объема водного диуреза на 1-м, 2-м, и 3-м часе, относительно исходных значений, связанное со снижением скорости клубочковой фильтрации на 1-м, 2-м, и 3-м часе водной нагрузки, вопреки тенденции к снижению канальцевой реабсорбции воды в течение всех 3-х часов водной нагрузки относительно контрольных значений. Диурез за 3 часа демонстрировал снижение относительно исходных значений, как и процент выведения водной нагрузки.



*Рисунок 1.
Показатели
водовыделительной
функции почек у крыс
условиях хронической
алкогольной
интоксикации на
фоне применения
мелатонина.*

Профилактическое применение мелатонина при хронической алкогольной интоксикации на фоне аутоиммунного нефрита показало увеличение спонтанного диуреза и скорости клубочковой фильтрации относительно группы крыс, где не применялся мелатонин. Канальцевая реабсорбция воды также демонстрировала увеличение.

При совместном моделировании хронической алкогольной интоксикации и аутоиммунного нефрита на фоне 5% водной нагрузки выявлено увеличение экскреции натрия на 1-м, 2-м, 3-м часе и калия в течение 3-х часов с мочой относительно фона. Фильтрационный заряд натрия на 1-м, 2-м, и 3-м часе водной нагрузки демонстрировал снижение относительно исходных значений, как и канальцевая реабсорбция натрия на 1-м, 2-м, 3-м часе. Концентрация натрия в крови на 1-м, 2-м и 3-м часе снижалась, а концентрация калия в течение 3-х часов в крови достоверно увеличивалась относительно контрольных значений.

Функциональное состояние почек на фоне 5% водной нагрузки у группы с моделированием хронической алкогольной интоксикации с сопутствующим аутоиммунным нефритом выявило существенное снижение объема суммарного трёхчасового диуреза у крыс, так и процента выведения водной нагрузки, связанное со снижением скорости клубочковой фильтрации, несмотря на тенденцию к снижению канальцевой реабсорбции воды. Наблюдалось усиление выведения натрия в течение 3-х часов водной нагрузки по сравнению с интактными животными, что связано с изменениями канальцевой реабсорбции катиона.

Почечная обработка калия на фоне введения 5% водной нагрузки характеризовалась также повышением экскреции катиона относительно интактного

контроля, вследствие тенденции к повышению фильтрационного заряда на 3 часа водной нагрузки у групп с аутоиммунным нефритом и хронической алкогольной интоксикацией. В группах с изолированным аутоиммунным нефритом, как и с хронической алкогольной интоксикацией наблюдались те же изменения по прошествии месяца, только менее выраженные. Профилактическое применение мелатонина в группах животных с изолированно воспроизводимым аутоиммунного нефрита или хронической алкогольной интоксикации приводило к менее выраженным эффектам, чем в группе с моделированием хронической алкогольной интоксикацией на фоне аутоиммунного нефрита. Было выявлено значительное увеличение суммарного 3-х часового диуреза и процента выведения водной нагрузки после применения в качестве профилактики мелатонина, также во всех группах с применением мелатонина наблюдалось снижение протеинурии, экскреции калия и натрия, что свидетельствует о восстановлении функциональной способности почек и вероятно связано с повышением восприимчивости канальцевого аппарата нефрона к внутренним регуляторам мочеобразования мелатонином.

Изучение показателей гемодинамики при хронической алкогольной интоксикации на фоне аутоиммунного нефрита выявило более выраженное увеличение САД, чем при аутоиммунном нефрите, также установлено достоверное снижение СИ и УИ, увеличение УПСС относительно контрольных значений.

В серии с хронической алкогольной интоксикацией на фоне аутоиммунного нефрита и профилактическим применением мелатонина выявлялось менее выраженное снижение СИ и УИ, чем в группе без применения антиоксиданта, а также снижение УПСС относительно группы без введения мелатонина.

Необходимо заметить, что показатели САД были выше, чем при отдельно вызванной патологии хронической алкогольной интоксикации, что доказывает отягощение течения аутоиммунного нефрита. Полученные результаты в группах животных, получавших длительное введение этанола с аутоиммунными процессами в почках, подтверждает гипертензивную активности этанола, поступающего в организм. Основным фактором, ведущим к увеличению артериального давления при интоксикации этанолом, является повышение УПСС. Снижение СИ и УИ происходит из-за нарушения функционального состояния миокарда.

Таблица 2. Показатели системной гемодинамики у крыс с моделью хронической алкогольной интоксикации на фоне аутоиммунного нефрита и внутрижелудочным введением мелатонина

| Условия опыта | САД | ЧСС | Сердечный индекс (мл/100г) | Ударный индекс (мл/100г.) | УПСС усл., ед. |
|--|-------|---------|----------------------------|---------------------------|----------------|
| Фон | 100±2 | 386±5 | 52,84±1,02 | 0,137±0,003 | 1,53±0,02 |
| Мелатонин в дозе 10 мг/кг | 99±1 | 377,0±4 | 53,11±0,87 | 0,140±0,003 | 1,50±0,01 |
| | — | — | — | — | — |
| 40%-го этанол в дозе 3,0 г/кг в течение месяца | 103±2 | 397±6 | 51,42±0,75 | 0,138±0,002 | 1,49±0,02 |
| | — | — | — | — | — |
| 40%-го этанола (3,0 г/кг) и мелатонина (10 мг/кг) в течение месяца | 104±2 | 379±5 | 52,77±0,93 | 0,144±0,005 | 1,48±0,03 |
| | — | — | — | — | — |
| Амид изовалериановой кислоты (500 мг/кг) в течение месяца | 99±1 | 374±4 | 52,27±0,64 | 0,143±0,003 | 1,45±0,02 |
| | — | — | — | — | — |
| Амид изовалериановой кислоты (500 мг/кг) и мелатонин (10 мг/кг) в течение месяца | 104±3 | 392±8 | 50,24±0,89 | 0,141±0,005 | 1,52±0,03 |
| | — | — | — | — | — |
| Моделирование хронической алкогольной интоксикации | 105±3 | 398±5 | 51,00±0,52 | 0,131±0,002 | 1,61±0,03 |
| | — | — | — | — | *) |

| | | | | | |
|---|-------|--------|-------------|-------------|-----------|
| Моделирование хронической алкогольной интоксикации и введение мелатонина (10 мг/кг) в течение месяца | 99±4 | 381±11 | 52,21±0,77 | 0,136±0,008 | 1,56±0,05 |
| | – | – | – | – | – |
| Моделирование аутоиммунного нефрита | 105±2 | 381±4 | 53,29±0,53 | 0,140±0,003 | 1,55±0,03 |
| | *) | – | – | – | – |
| Моделированием аутоиммунного нефрита и введение мелатонина (10 мг/кг) в течение месяца | 98±5 | 386±14 | 52,48±0,81 | 0,144±0,007 | 1,46±0,08 |
| | – | – | – | – | – |
| Моделирование хронической алкогольной интоксикации на фоне аутоиммунного нефрита | 109±2 | 375±6 | 48,80±0,620 | 0,125±0,002 | 1,77±0,04 |
| | **) | – | **)!!!) | **)!!!) | **)!!!) |
| Моделирование хронической алкогольной интоксикации на фоне аутоиммунного нефрита и мелатонина в дозе 10 мг/кг в течение месяца | 105±4 | 374±12 | 50,12±0,75 | 0,131±0,003 | 1,61±0,06 |
| | – | – | *) | *) | #) |
| Примечание: (*) – p≤0,05; (**) – p≤0,01; (***) – p≤0,001 по сравнению с фоном (#) – p≤0,05; (##) – p≤0,01; (###) – p≤0,001 по сравнению группой №7 (!) – p≤0,05; (!!) | | | | | |

Хроническая алкогольная интоксикация на фоне аутоиммунного нефрита также демонстрировала увеличение показателей малонового диальдегида, гидроперекисей и супероксиддисмутазы при снижении показателей каталазы относительно контрольных значений.

При введении в качестве профилактики мелатонина у животных с хронической алкогольной интоксикацией на фоне аутоиммунного нефрита выявлялось существенное ослабление процессов липопероксидации, что характеризовалось снижением уровня малонового диальдегида, гидроперекисей, а со стороны антиоксидантной защиты наблюдалось снижение уровня супероксиддисмутазы и увеличение каталазы относительно значений без введения мелатонина.

При хронической алкогольной интоксикации на фоне аутоиммунного нефрита в почках наблюдались гистологические изменения в виде картины мембранопролиферативного гломерулонефрита. Мембранопролиферативный гломерулонефрит характеризовался утолщением базальной мембраны клубочков (вероятнее всего за счет отложения в ней иммунных комплексов), пролиферацией мезангия, расширением мочевых пространств и воспалительной инфильтрацией. Из-за пролиферации клеток часть клубочков имела псевдо-дольчатую структуру. В капиллярах клубочков определялись эритроцитарные столбики по типу сладж. В почечных канальцах отмечалась гиалиново-капельная дистрофия эпителия с частичным некрозом. В просветах некоторых канальцев определялись гиалиновые цилиндры.

Изменения в сердце при хронической алкогольной интоксикации на фоне аутоиммунного нефрита носили также выраженный характер, что подтверждалось данными гистологических исследований. Макроскопические изменения в сердце характеризовались отложением жировой клетчатки под эпикардом, увеличением размеров, преимущественно за счет дилатации правых отделов, особенно правого предсердия. Размеры миоцитов варьировали в значительной степени, в части из них отмечалось исчезновение поперечной исчерченности, фрагментация кардиомиоцитов а также признаки дистрофии в виде очаговой и диффузной жировой инфильтрации, и липофусциноза. Выявлялись множественные очаги фиброза разной величины с преимущественно периваскулярной локализацией. Имели место признаки дисциркуляторных расстройств в виде застойного венозного полнокровия и плазматического пропитывания.

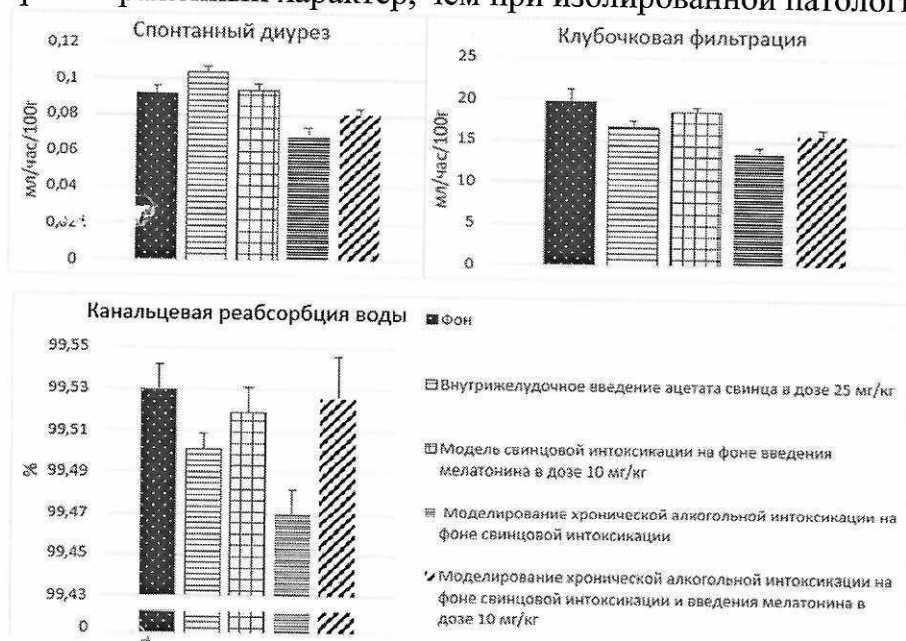
При сравнении хронической алкогольной интоксикации на фоне аутоиммунного нефрита с моделью аутоиммунного нефрита по показателям электролитоводовыделительной функции, перекисного окисления липидов и антиоксидантной защиты, системной гемодинамики и морфологическим изменениям установлено, что

хроническая алкогольная интоксикация значительно усугубляет течение аутоиммунного нефрита.

Проявления хронической алкогольной интоксикации на фоне свинцовой интоксикации с профилактическим применением мелатонина

Моделирование хронической алкогольной интоксикации на фоне свинцовой интоксикации показало уменьшение объема 6-часового спонтанного диуреза, снижение канальцевой реабсорбции воды, скорости клубочковой фильтрации. Имели место более выраженные патологические изменения по сравнению с группами с изолированной свинцовой или хронической алкогольной интоксикацией. Согласно современным воззрениям, в развитии почечных патологий значительную роль играет окислительный стресс, вызываемый ксенобиотиками (Рис.2).

В группе с моделированием хронической алкогольной интоксикации на фоне свинцовой интоксикации наблюдалось увеличение экскреции натрия и калия относительно контрольных значений, что было обусловлено увеличением фильтрационного заряда калия, а при снижении фильтрационного заряда натрия, канальцевая реабсорбция катиона демонстрировала уменьшение. Концентрация натрия в крови снижалась, а концентрация калия в крови достоверно увеличивалась. Необходимо отметить, что нарушения ионовывделительной функции почек экспериментальных животных в условиях хронической свинцовой и алкогольной интоксикации имели более ярко выраженный характер, чем при изолированной патологии.



*Рисунок 2.
Показатели
водовывделительной
функции почек у крыс
в условиях свинцовой
интоксикации на
фоне хронической
алкогольной
интоксикации с
профилактическим
применением
мелатонина.*

Моделирование хронической алкогольной интоксикации на фоне свинцовой интоксикации демонстрировало снижение объема водного диуреза в 1-й и 2-й час водной нагрузки, снижение канальцевой реабсорбции воды на 1-м часе, 2-м часе, 3-м часе водной нагрузки от контрольных значений. Скорость клубочковой фильтрации на 1-м, 2-м часе и 3-м часе демонстрировали снижение по сравнению с интактными животными. Диурез за 3 часа демонстрировал снижение относительно исходных значений, как и процент выведения водной нагрузки. Наиболее выраженные изменения в почках при поступлении тяжелого металла свинца в организм отмечаются в проксимальных канальцах нефрона с повреждением митохондрий.

В группе с моделированием хронической алкогольной интоксикации на фоне свинцовой интоксикации и введением мелатонина установлено увеличение объема 6-часового спонтанного диуреза, канальцевой реабсорбции воды, скорости клубочковой фильтрации и снижение содержания белка в моче относительно группы без применения

мелатонина. Положительное влияние мелатонина при токсических нефропатиях подтверждается и в литературе, где утверждается, что он снижает выраженность процессов перекисного окисления липидов в клеточных структурах почек, уменьшает количество активных форм кислорода, а также оказывает и иммуномодулирующее действие.

При моделировании хронической алкогольной интоксикации на фоне свинцовой интоксикации и введении мелатонина наблюдалось снижение экскреции натрия и калия относительно групп, где он не применялся. Наблюдалось снижение количественного содержания калия в плазме крови по сравнению с группой, где мелатонин не применялся. В эксперименте установлено увеличение объема суммарного трёхчасового диуреза у животных с моделированием свинцовой интоксикации, вследствие снижения канальцевой реабсорбции воды, несмотря на снижение скорости клубочковой фильтрации относительно исходных показателей на фоне экспериментальной 5% водной нагрузки.

Процент выведения водной нагрузки при внутрижелудочном введении ацетата свинца также повышался относительно значений интактной группы животных.

Воспроизведение модели хронической алкогольной интоксикации на фоне свинцовой интоксикации демонстрировало достоверное снижение объема водного диуреза в течение первых 2-х часов водной нагрузки, вследствие значительного угнетения скорости клубочковой фильтрации. Увеличение суммарной экскреции натрия, относительно значений интактного контроля было следствием повышения экскреции данного катиона на 1-м и 3-м часах водного диуреза, причиной чего явились выраженные изменения канальцевой реабсорбции натрия на протяжении всего эксперимента. Изменения почечной обработки калия на фоне введения 5% водной нагрузки в данной группе характеризовались повышением экскрецией катиона за 3 часа относительно интактного контроля, вследствие тенденции к повышению фильтрационного заряда калия на 1-м и 2-м часе эксперимента. Будучи самым мощным естественным антиоксидантом, мелатонин реализует свое защитное действие в клетках организма и предотвращает развитие повреждений клеточных структур в условиях окислительного стресса, чем и был обусловлен выбор данного антиоксиданта в качестве профилактики. Профилактическое применение мелатонина в группах животных с изолированной свинцовой интоксикацией и хронической алкогольной интоксикацией, так и в группе с совместным моделированием этих патологий снижало степень выраженности изменений объема водного диуреза, клубочковой фильтрации, относительной канальцевой реабсорбции воды, также экскреции калия и натрия. Следовательно, гормон эпифиза мелатонин при повышенном содержании тяжелых металлов в организме способствует восстановлению гормональной чувствительности канальцевого аппарата почек, что и влияет на восстановление процессов канальцевой реабсорбции воды.

Хроническая алкогольная интоксикация на фоне свинцовой интоксикации демонстрировала увеличение САД, ЧСС, снижение СИ и УИ, увеличение УПСС по сравнению с исходными значениями. После применения мелатонина выявлялось менее выраженное увеличение САД и ЧСС по сравнению с исходными значениями и выраженное восстановление функций ЧСС и СИ. Известно, что применяемый в данной работе гормон мелатонин воздействует через G-белок-сопряженные высокоаффинные мембранные рецепторы первого и второго типа, вследствие активации специфических рецепторов увеличивается активность фосфолипазы С, протеинкиназы С и других киназ, повышающих защитные механизмы сердца к патологиям кровообращения различного генезиса (Табл.3).

Таблица 3. Гемодинамические показатели крыс в условиях хронической интоксикации этанолом при свинцовой интоксикации с профилактическим применением мелатонина.

| Условия опыта | САД | ЧСС | Сердечный индекс (мл/100г) | Ударный индекс (мл/100г.) | УПСС усл., ед. |
|---|--------|---------|----------------------------|---------------------------|----------------|
| Фон | 100±2 | 386±5 | 52,84±1,02 | 0,137±0,003 | 1,53±0,02 |
| №2. Мелатонин в дозе 10 мг/кг | 99±1 | 377,0±4 | 53,11±0,87 | 0,140±0,003 | 1,50±0,01 |
| | – | – | – | – | – |
| №3. 40%-го этанол в дозе 3,0 г/кг в течение месяца | 103±2 | 397±6 | 51,42±0,75 | 0,138±0,002 | 1,49±0,02 |
| | – | – | – | – | – |
| №4. 40%-го этанола (3,0 г/кг) и мелатонина (10 мг/кг) в течение месяца | 104±2 | 379±5 | 52,77±0,93 | 0,144±0,005 | 1,48±0,03 |
| | – | – | – | – | – |
| №5. Амид изовалериановой кислоты (500 мг/кг) в течение месяца | 99±1 | 374±4 | 52,27±0,64 | 0,143±0,003 | 1,45±0,02 |
| | – | – | – | – | – |
| №6. Амид изовалериановой кислоты (500 мг/кг) и мелатонин (10 мг/кг) в течение месяца | 104±3 | 392±8 | 50,24±0,89 | 0,141±0,005 | 1,52±0,03 |
| | – | – | – | – | – |
| №7. Моделирование хронической алкогольной интоксикации | 105±3 | 398±5 | 51,00±0,52 | 0,131±0,002 | 1,61±0,03 |
| | – | – | – | – | *) |
| №8. Моделирование хронической алкогольной интоксикации и введением мелатонина (10 мг/кг) в течение месяца | 99±4 | 381±11 | 52,21±0,77 | 0,136±0,008 | 1,56±0,05 |
| | – | – | – | – | – |
| №9. Ацетат свинца в дозе 25 мг/кг | 114±4 | 404±6 | 49,96±0,94 | 0,124±0,003 | 1,69±0,05 |
| | **)) | *) | - | **)) | **)) |
| №10. Ацетат свинца (25 мг/кг) и мелатонин в дозе 10 мг/кг в течение месяца | 112±5 | 381±8 | 50,21±0,79 | 0,129±0,005 | 1,58±0,11 |
| | *)) | !)) | - | - | - |
| №11. Моделирование хронической алкогольной интоксикации на фоне введения ацетата свинца (25 мг/кг) | 119±4 | 414±8 | 49,54±0,57 | 0,122±0,004 | 1,72±0,03 |
| | ***)) | **)) | *)) | **)) | ***)) |
| №12. Моделирование хронической алкогольной интоксикации на фоне введения ацетата свинца (25 мг/кг) и мелатонина (10 мг/кг) в течение месяца | 115±6 | 399±3 | 50,56±0,49 | 0,128±0,006 | 1,61±0,07 |
| | *)) | *)♣♣♣) | ♣♣♣) | - | - |

Примечание: (*) – p≤0,05; (**) – p≤0,01; (***) – p≤0,001 по сравнению с фоном; (#) – p≤0,05; (##) – p≤0,01; (###) – p≤0,001 по сравнению группой №7; (♠) – p≤0,05; (♠♠) – p≤0,01; (♠♠♠) – p≤0,001 по сравнению группой №9; (♣) – p≤0,05; (♣♣) – p≤0,01; (♣♣♣) – p≤0,001 по сравнению группой №11

При совместной модели хронической алкогольной и свинцовой интоксикации выявлялось увеличение показателей малонового диальдегида, гидроперекисей и супероксиддисмутазы при снижении показателей активности каталазы, а под влиянием мелатонина обнаруживалось снижение процессов пероксидации липидов относительно значений группы без использования мелатонина. Существуют научные труды доказывающие, что гормон эпифиза мелатонин эффективнее других антиоксидантов, благодаря ярко выраженному эффекту стимуляции естественной антиоксидантной защиты (Табл.4).

Таблица 4. Показатели функционального состояния процессов перекисного окисления липидов и антиокислительной защиты клеток у крыс при хронической алкогольной интоксикации на фоне аутоиммунного нефрита или свинцовой интоксикации с внутривидовым введением мелатонина.

| Условия опыта | МДА (мкмоль/л) | ГП (мкмоль/л) | Каталаза (МЕ/гНв) | СОД (усл.ед %) |
|--------------------|----------------|---------------|-------------------|----------------|
| Интактные животные | 57,86±1,76 | 3,25±0,15 | 449,31±16,74 | 62,67±2,75 |

| | | | | |
|---|------------|------------|---------------|------------|
| №2. Мелатонин в дозе 10 мг/кг | 63,25±2,36 | 3,74±0,19 | 498,20±11,024 | 74,72±1,86 |
| | - | - | *) | **) |
| №3. 40%-го этанол в дозе 3,0 г/кг в течение месяца | 61,25±1,15 | 3,65±0,18 | 424,50±14,72 | 68,81±2,66 |
| | - | - | - | - |
| №4. 40%-го этанол в дозе 3,0 г/кг в течение месяца и мелатонина в (10 мг/кг) | 64,14±2,28 | 3,42±0,25 | 473,21±21,46 | 69,88±1,41 |
| | *) | - | - | *) |
| №5. Амид изовалериановой кислоты (500 мг/кг) в течение месяца | 54,24±1,54 | 3,11±0,14 | 467,80±19,72 | 59,75±1,34 |
| | - | - | - | - |
| №6. Амид изовалериановой кислоты (500 мг/кг) в течение месяца и мелатонина (10 мг/кг) | 59,28±2,42 | 3,28±0,27 | 496,56±26,164 | 71,24±1,65 |
| | - | - | - | *) |
| №7. Моделирование хронической алкогольной интоксикации | 86,64±2,20 | 6,25±0,28 | 368,87±16,98 | 83,24±2,51 |
| | ***) | ***) | **)) | ***) |
| №8. Моделирование хронической алкогольной интоксикации и введение и мелатонина (10 мг/кг) | 77,26±1,37 | 4,25±0,31 | 411,42±24,78 | 86,56±1,37 |
| | ***)###) | *)####) | - | ####) |
| №9. Моделирование аутоиммунного нефрита | 78,56±1,65 | 5,74±0,14 | 357,77±14,67 | 79,62±2,65 |
| | ***) | ***) | ***) | ***) |
| №10. Моделирование аутоиммунного нефрита и введение и мелатонина в дозе 10 мг/кг | 74,73±0,96 | 3,99±0,23 | 385,57±11,86 | 84,32±3,54 |
| | ***) | *)!!!) | **)) | ***) |
| №11. Ацетат свинца в дозе 25 мг/кг | 79,65±1,33 | 5,35±0,19 | 385,54±13,74 | 75,26±2,14 |
| | ***) | ***) | **)) | **)) |
| №12. Ацетат свинца в дозе 25 мг/кг и мелатонина в дозе 10 мг/кг | 71,21±1,98 | 3,89±0,29 | 432,17±15,51 | 88,66±3,24 |
| | ***)⚡⚡) | ⚡⚡⚡) | ⚡) | ***)⚡⚡) |
| №13. Моделирование хронической алкогольной интоксикации на фоне аутоиммунного нефрита | 94,53±1,58 | 6,32±0,31 | 308,82±16,57 | 89,56±3,44 |
| | ***) | ***) | ***) | ***) |
| №14. Моделирование хронической алкогольной интоксикации на фоне аутоиммунного нефрита и введения мелатонина (10 мг/кг) | 81,52±0,91 | 4,67±0,17 | 390,86±11,25 | 80,14±2,24 |
| | ***)♣♣♣)▲) | ***)♣♣♣) | **)♣♣♣) | ***)♣)▲) |
| №15. Моделирование хронической алкогольной интоксикации на фоне свинцовой интоксикации | 98,46±0,77 | 6,98±0,34 | 321,67±0,012 | 87,14±2,65 |
| | ***)⚡⚡⚡) | ***)⚡⚡⚡) | ***)⚡⚡⚡) | ***)⚡⚡) |
| №16. Моделирование хронической алкогольной интоксикации на фоне свинцовой интоксикации и введения мелатонина (10 мг/кг) | 77,66±2,32 | 4,55±0,17 | 418,55±23,71 | 78,33±3,22 |
| | ***)■ ■ ■) | ***)■ ■ ■) | ■ ■ ■) | **)■)▲) |

Примечание: (*) – p≤0,05; (**) – p≤0,01; (***) – p≤0,001 по сравнению с фоном; (#) – p≤0,05; (##) – p≤0,01; (###) – p≤0,001 по сравнению группой №7; (!) – p≤0,05; (!!) – p≤0,01; (!!!) – p≤0,001 по сравнению группой №9; (⚡) – p≤0,05; (⚡⚡) – p≤0,01; (⚡⚡⚡) – p≤0,001 по сравнению группой №11; (♣) – p≤0,05; (♣♣) – p≤0,01; (♣♣♣) – p≤0,001 по сравнению группой №13; (■) – p≤0,05; (■ ■) – p≤0,01; (■ ■ ■) – p≤0,001 по сравнению группой №15; (▲) – p≤0,05; (▲ ▲) – p≤0,01; (▲ ▲ ▲) – p≤0,001 по сравнению группой №8;

Морфологические изменения почек на фоне свинцовой интоксикации выявили, что просветы интрагломерулярных мочевых пространств дилатированы с фокусами накопления эозинофильных белковых масс. На фоне сморщивания капиллярный аппарат клубочка имеет признаки гидропической дистрофии эндотелиоцитов.

При изучении препаратов сердца на фоне свинцовой интоксикации выявлялась: гипертрофия и частичное исчезновение поперечной исчерченности кардиомиоцитов и застойное полнокровие микрососудистого русла.

Исследования ткани почек при хронической алкогольной интоксикации на фоне свинцовой интоксикации выявили картину мембранопролиферативного гломерулонефрита, однако выраженность изменений относительно группы животных с алкогольной интоксикацией без введения ацетата свинца была более значима.

Морфологические изменения в сердце при хронической алкогольной интоксикации на фоне свинцовой интоксикации носили также выраженный характер. Макроскопические изменения в сердце характеризовались отложением жировой клетчатки под эпикардом, микроскопические – исчезновением поперечной исчерченности кардиомиоцитов, очаговой и диффузной жировой инфильтрацией, очаговой лимфоцитарной инфильтрацией. Имели место признаки дисциркуляторных расстройств в виде застойного венозного полнокровия и плазматического пропитывания.

Проведя анализ изменений электролитно-водовыделительной функции почек, перекисного окисления липидов и антиоксидантной защиты, морфологических изменений можно сделать вывод, что хроническая алкогольная интоксикация осложняет течение свинцовой интоксикации, как отдельной патологии (Рис.3).

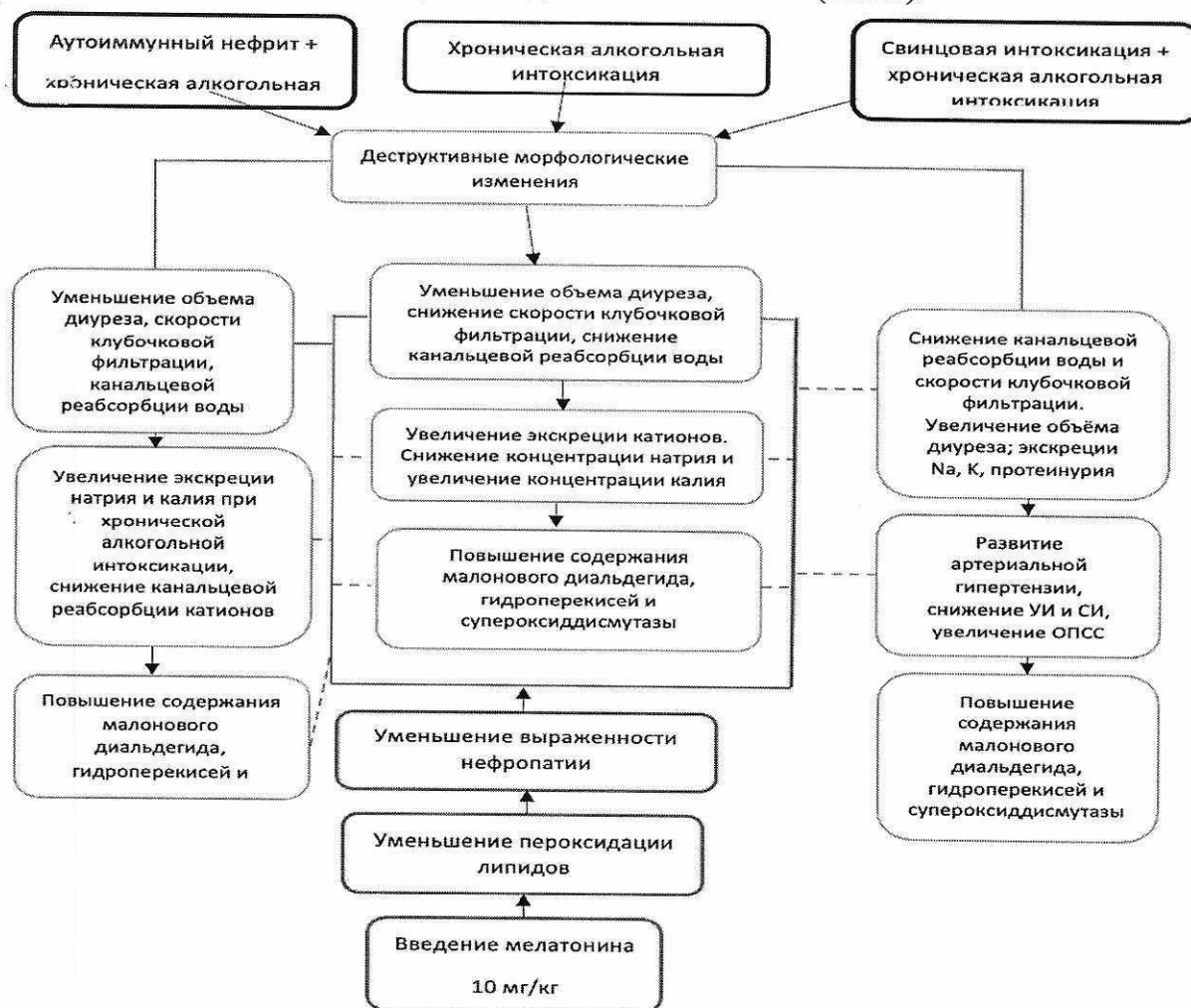


Рисунок 3. Патогенетическая схема развития изменений в почках при введении мелатонина 10 мг/кг на фоне хронической алкогольной интоксикации с аутоиммунным нефритом и свинцовой интоксикацией (повышение показателей, подавление патологических изменений).

Общие выводы

1. Введение 40%-го раствора этанола в дозе 3,0 г/кг через зонд в желудок каждый день в течение 30 дней одновременно с раствором амида изовалериановой кислоты в дозе 500 мг/кг веса животного приводит к развитию хронической алкогольной интоксикации, проявляющейся нефропатией и кардиопатией.
2. Токсическая нефропатия, развивающаяся в условиях хронической алкогольной интоксикации, проявляется протеинурией, снижением шестичасового спонтанного диуреза, при прямой корреляции с уменьшением скорости клубочковой фильтрации увеличением экскреции натрия и калия. Применение мелатонина в ежедневной дозе 10 мг/кг при создании модели хронической алкогольной интоксикации вызывает увеличение спонтанного диуреза и канальцевой реабсорбции воды относительно группы без применения мелатонина, снижает величину протеинурии.

3. Хроническая алкогольная интоксикация на фоне аутоиммунного нефрита и свинцовой интоксикации в дозе 25 мг/кг, повышает выраженность нефропатии, уменьшая объем диуреза, скорость клубочковой фильтрации, величину канальцевой реабсорбции воды. Параллельно происходит увеличение экскреции натрия, калия с мочой, что является следствием развития выраженных морфофункциональных изменений канальцевого аппарата почек. Применение мелатонина в ежедневной дозе 10 мг/кг в условиях хронической алкогольной интоксикации на фоне аутоиммунного нефрита или свинцовой интоксикации в дозе 25 мг/кг способствует профилактике основных функциональных изменений ренальной системы, что характеризуется увеличением объема диуреза, скорости клубочковой фильтрации, канальцевой реабсорбции воды и одновременным снижением экскреции натрия, калия с мочой.
4. Модель хронической алкогольной интоксикации проявляется повышением среднего артериального давления, за счет увеличения удельного периферического сосудистого сопротивления. Снижение сердечного и ударного индексов, наряду с гистологическими нарушениями миокарда, документируют развитие кардиопатии. Применение мелатонина в ежедневной дозе 10 мг/кг способствует снижению выраженности патологических эффектов этанола и восстановлению функциональных и морфологических изменений со стороны сердечно-сосудистой системы.
5. Алкогольная интоксикация усугубляет проявления кардиопатии, вызванные аутоиммунным нефритом или свинцовой интоксикацией. Увеличение выраженности кардиопатии у экспериментальных животных подтверждается наличием совокупности морфологических изменений микропрепаратов миокарда, а также снижением ударного и сердечного индексов на фоне возникающей артериальной гипертензии. Применение мелатонина в ежедневной дозе 10 мг/кг способствует снижению выраженности патологических эффектов этанола и восстановлению функциональных и морфологических изменений со стороны сердечно-сосудистой системы.
6. При хронической алкогольной интоксикации и особенно на фоне аутоиммунного нефрита и свинцовой интоксикации в дозе 25 мг/кг, наблюдался выраженный оксидативный стресс, сопровождающийся снижением активности системы антиоксидантной защиты организма. Применение мелатонина уменьшало выраженность перекисидации липидов.

Практические рекомендации. Использование экзогенного мелатонина может найти применение в клинике в качестве универсального средства профилактики развития токсических эффектов хронической алкогольной интоксикации, в том числе и на фоне аутоиммунного нефрита или свинцовой интоксикации

Публикации по научно-исследовательской работе

1. *Экспериментальная модель алкогольной нефропатии у крыс / В. М. Земляной, В. Б. Брин, Э. М. Гаглоева, Н. В. Соколовский // Вестник новых медицинских технологий. – 2020. – Т. 27. – № 4. – С. 79-81. – DOI 10.24411/1609-2163-2020-16742
2. Земляной, В. М. Особенности изменения мочеобразовательной функции почек при хронической алкогольной интоксикации в условиях водной нагрузки у крыс в эксперименте / В. М. Земляной, Н. В. Соколовский, Д. А. Четоева // Молодые ученые - медицине : Материалы XX научной конференции молодых ученых и специалистов с международным участием, Владикавказ, 21 мая 2021 года. – Владикавказ: Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования "Северо-Осетинская государственная медицинская академия" Министерства здравоохранения Российской Федерации, 2021. – С. 43-47.

3. Сравнительный анализ моделей хронической алкогольной интоксикации / В. М. Земляной, О. Т. Кабисов, В. Б. Брин [и др.] // Новые технологии в рекреации здоровья населения: Материалы VII научно-практической конференции, Владикавказ, 07–08 октября 2021 года. – Владикавказ: Институт биомедицинских исследований Владикавказского научного центра Российской академии наук, 2021. – С. 235-241.
4. Патент № 2740569 С1 Российская Федерация, МПК G09В 23/28. Способ моделирования хронической алкогольной интоксикации у крыс в эксперименте: № 2020124493: заявл. 14.07.2020: опубл. 15.01.2021 / В. Б. Брин, В. М. Земляной, Н. В. Соколовский, Э. М. Гаглоева.
5. *Земляной, В. М. Влияние мелатонина на изменения водовыделительной функции почек при хроническом алкогольном воздействии на фоне свинцовой интоксикации в условиях водной нагрузки в эксперименте у крыс / В. М. Земляной, В. Б. Брин // Вестник новых медицинских технологий. Электронное издание. – 2022. – Т. 16: – № 4. – С. 83-88. – DOI 10.24412/2075-4094-2022-4-3-1.
5. **Влияние экспериментальной хронической алкогольной интоксикации на фоне аутоиммунного нефрита на сердечно-сосудистые проявления у крыс / В. М. Земляной, В. Б. Брин, О. Т. Кабисов [и др.] // Медицинский вестник Северного Кавказа. – 2022. – Т. 17. – № 1. – С. 68-70. – DOI 10.14300/mnnc.2022.17018.
7. Эффекты мелатонина на перекисное окисление липидов и антиоксидантную систему при хроническом алкогольном воздействии на фоне свинцовой интоксикации и аутоиммунного нефрита в эксперименте у крыс / В.М. Земляной, В.Б. Брин // Современные проблемы науки и образования. – 2022. – № 5. – С. 41-50. – DOI 10.17513/spno.32064.
8. Патент № 2771258 С1 Российская Федерация, МПК G09В 23/28, А61D 7/00. Способ моделирования алкоголь-индуцированной нефропатии на фоне аутоиммунного нефрита у крыс в эксперименте: № 2021122625: заявл. 28.07.2021: опубл. 29.04.2022 / В. М. Земляной, В. Б. Брин, Н. В. Соколовский, Э. М. Гаглоева.
9. Патент № 2786469 С1 Российская Федерация, МПК G09В 23/28. Способ профилактики алкоголь-индуцированной нефропатии на фоне свинцовой интоксикации у крыс в эксперименте. № 2022111130: заявл. 22.04.2022: опубл. 21.12.2022 / В. Б. Брин, В. М. Земляной.
10. **The effect of melatonin on electrolyte and water-retention renal dysfunction in chronic alcohol intoxication associated with autoimmune nephritis: an experimental rat model/ Vadim Brin, Vladlen Zemlianoy// Archiv Euromedica – 2022. Vol.12, Num.2, P.29-34.

Примечания

*обозначены статьи, индексируемые в журналах списка ВАК

** обозначены статьи, которые опубликованы в журналах, индексируемых в наукометрических базах Scopus и WoS

Список сокращений и условных обозначений

- МДА – малоновый диальдегид;
- САД – среднее артериальное давление;
- СИ – сердечный индекс;
- УИ – ударный индекс;
- УПСС – удельное периферическое сосудистое сопротивление;
- ЧСС – частота сердечных сокращений