

Текст / "Федеральное государственное бюджетное..."

Проверено Антиплагиатом Адвего

81% / 54% в 74 источниках

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «СЕВЕРО-ОСЕТИНСКАЯ ГОСУДАРСТВЕННАЯ МЕДИЦИНСКАЯ АКАДЕМИЯ» Министерства здравоохранения Российской Федерации НАУЧНЫЙ ДОКЛАД ГАЛАВАНОВ Чермен Джамболович ФУНКЦИИ ПОЧЕК И СОСТОЯНИЕ КРОВЕТВОРНОЙ СИСТЕМЫ ПРИ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЙ ПОЧЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ. ВОЗМОЖНАЯ КОРРЕКЦИЯ КОБАЗОЛОМ
Группа научных специальностей 3.3. Медико-биологические науки Научная специальность ...

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «СЕВЕРО-ОСЕТИНСКАЯ ГОСУДАРСТВЕННАЯ МЕДИЦИНСКАЯ АКАДЕМИЯ» Министерства здравоохранения Российской Федерации

НАУЧНЫЙ ДОКЛАД

ГАЛАВАНОВ Чермен Джамболович

ФУНКЦИИ ПОЧЕК И СОСТОЯНИЕ КРОВЕТВОРНОЙ СИСТЕМЫ ПРИ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЙ ПОЧЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ. ВОЗМОЖНАЯ КОРРЕКЦИЯ КОБАЗОЛОМ

Группа научных специальностей 3.3. Медико-биологические науки

Научная специальность

3.3.3. Патологическая физиология

Научный руководитель

доктор медицинских наук, профессор, заслуженный деятель науки РСО-Алания, заведующий кафедрой патологической физиологии ФГБОУ ВО СОГМА Минздрава России
Джиоев Инал Германович

Владикавказ, 2024

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность В эпоху полной фармаколизации лечения поиск новых препаратов, имеющих, по сравнению с уже существующими аналогами лекарственных средств, более высокую эффективность, экономически большую доступность для населения, с меньшей степенью различных побочных проявлений и осложнений, остаётся всё ещё очень актуальным. Особенно в том случае, если эти новые лекарственные средства имеют полное отечественное производство. И одним из таких является кобазол - высокоэффективный стимулятор кроветворения, повышающий общую и неспецифическую сопротивляемость организма, разработанный сотрудниками Иркутского института химии им. А.Е. Фаворского СО РАН.

Кобазол, прошедший полные доклинические исследования и первую фазу клинических испытаний, предназначен для лечения острых и хронических постгеморрагических анемий резистентных к препаратам железа, проявляя более быстрое наступление эффекта с отсутствием побочных реакций со стороны желудочно-

кишечного тракта. Также кобазол оказывает положительное влияние при лейкопениях различного генеза, в том числе и вызванных лучевыми и химическими поражениями. Высокая активность препарата в сочетании с его уникальной композицией и лёгкостью получения делают его перспективным современным стимулятором эритропоэза.

Высокая активность кобазола в сочетании с его уникальной композицией и лёгкостью получения (п

о сравнению с известными стимуляторами кроветворения такими как вит.В12, фолиевая кислота, витогепат, кобамамид, гемостимулин), делают его наиболее перспективным современным стимулятором эритропоэза. Химическая формула состоит из тетра-(1-винилимидазол) кобальтдихлорида, а название «кобазол» было присвоено в соответствии ВФС на субстанцию (N 42-28-86-97) и лекформу (N 42-28-87-97) препарата.

На основании заключённого договора между Северо-Осетинской государственной медицинской академией и Иркутским институтом химии им. А.Е. Фаворского, сотрудники кафедры патологической физиологии получили кобазол с достаточным сроком хранения (5 лет) и начали проводить экспериментальные исследования по изучению его влияния на почки.

Цель исследования Изучить влияние тетра-(1-винилимидазол) кобальтдихлорида или кобазола на водо- ионо- и азотовыделительную функции почек в норме и при экспериментальной почечной недостаточности.

Для реализации поставленной цели необходимо решить следующие задачи:

1. Изучить влияние кобазола на водо- ионо- и азотовыделительную функции почек при нормальной гидратацией (спонтанный диурез).
2. Изучить влияние кобазола на водо- ионо- и азотовыделительную функции при повышенной гидратацией (водный диурез).
3. Изучить влияние кобазола на водо- ионо- и азотовыделительную функции почек в условиях двухмесячной нефропатии.
4. Изучить влияние кобазола на морфологию почек.

Для решения поставленной цели были сформулированы следующие задачи:

1. В условиях однократного и недельного введения кобазола исследовать спонтанный и водный диурез, основные процессы мочеобразования (скорость клубочковой фильтрации и объём канальцевой реабсорбции воды), содержание в моче и плазме крови креатинина, мочевины, общего белка, натрия, калия, кальция, фосфора, хлора, магния. Количество эритроцитов, содержание гемоглобина и гематокритное число, осмотическую резистентность мембран эритроцитов. Объёмную скорость почечного кровотока, уровень натрия, мочевины и воды в слоях почек, Морфологическую характеристику почек.

2. В условиях экспериментальной модели почечной недостаточности, создаваемой в/м введением глицирина в дозе 0,8 мл/100г веса животных исследовать спонтанный диурез, основные процессы мочеобразования (скорость клубочковой фильтрации и объём канальцевой реабсорбции воды), содержание в моче и плазме крови креатинина, мочевины, общего белка, натрия и калия. Количество эритроцитов, содержание гемоглобина и гематокритное число, осмотическую резистентность мембран эритроцитов. Объёмную скорость почечного кровотока, уровень натрия, мочевины и воды в слоях почек. Морфологическую характеристику почек.

3. В условиях экспериментальной нефропатии исследовать влияние кобазола на спонтанный и водный диурез, основные процессы мочеобразования (скорость клубочковой фильтрации и объём канальцевой реабсорбции воды), содержание креатинина, мочевины, общего белка, натрия, калия, кальция, фосфора, магния и хлора в моче и плазме крови. Количество эритроцитов, содержание гемоглобина и гематокритное число, осмотическую резистентность мембран эритроцитов. Объёмную скорость почечного кровотока, уровень натрия, мочевины и воды в слоях почек. Морфологическую характеристику почек.

Научно-

практическая значимость Представленное исследование, носящее экспериментальный характер, позволяет углубить и расширить теоретические представления о значении новых отечественных препаратов на показатели крови, функции почки и некоторых механизмов, лежащих в их основе как в норме, так и при поражении почек.

Научная новизна работы состоит в том, что проведенные исследования влияния кобазола на функции почек и показатели крови при нефропатии выявили:

1. Введение кобазола на фоне нефропатии отмечается: однократное в/м введение вызывает повышение количество эритроцитов и гематокритное число (при дозе в 1,0 мг/100г) и не оказывает влияние при двухмесячной нефропатии; недельное введение, независимо от дозы, способствует повышению у здоровых крыс количества эритроцитов, гемоглобина, гематокритного числа и устойчивости мембран эритроцитов к гипоосмолярным растворам; при двухмесячной нефропатии сниженные исследуемые показатели достигают уровня нормы только при введении в дозе 1,0 мг/100г; однократное введение вызывало статистически значимое повышение водного диуреза, вследствие снижения канальцевой реабсорбции воды. Клубочковая фильтрация особо не менялась. На фоне нефропатии

атию кобазол способствует повышению диуреза при дозе в 1,0 мг/100г. При недельном введении кобазола диурез повышен, но не в такой степени, как при однократном.

Исследования носят экспериментальный характер, а полученные результаты относятся к области фундаментальных знаний, расширяя наше представление о новых механизмах действия новых отечественных препаратов на показатели крови и функции почек как в норме, так и при нефропатии, что, несомненно, имеет не только теоретическое, но и практическое значение.

Полученные данные могут быть учтены в нефрологии при разработке методов коррекции и профилактики нарушений показателей крови и водно-солевого обмена у больных с нефрэктомией.

СОБСТВЕННЫЕ ДАННЫЕ

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЙ

Исследования проводили на 120-и половозрелых крысах-самцах линии Вистар, примерно одинакового возраста (7-9 месяцев) и веса (180-230 г), разделённых на следующие группы:

1. Контрольная (15 крыс).

2.

Опытная с тремя подгруппами, в каждой из которых крысы получали разные дозы кобазола (по 15 крыс в каждой подгруппе).

3. С нефропатией (15 крыс).

4.

С нефропатией и кобазолом - три подгруппы с разными дозами кобазола (по 15 крыс в каждой подгруппе).

Вначале всем крысам в интактном состоянии делали инъекцию водой в объёме 0,5 мл на 100 г, а через 1 час с помощью зонда вводили в желудок водопроводную воду в объёме 2,0% их веса, и на три часа помещали в клетки для сбора мочи. Собранную мочу пересчитывали на часовой диурез и на 100 г веса крыс (мл/час/100г) и в ней спектрофотометрически (Arel, PD 303, Япония) с помощью наборов определяли содержание креатинина (ЭКОСервис), белка (Ольвекс), мочевины (Агат), натрия и калия методом пламенной фотометрии, фосфора (P), магния (Mg) и хлора (Cl). Затем в условиях наркотического сна, вызванного в/б введением анестетика общего действия телазола (Zoetis, США) в дозе 0,1 мл/100 г, инвазивным способом с помощью ультразвукового флуометра (Transonic HT 3 13, США) определили объёмную скорость почечного кровотока. Это позволяло судить об одном из механизмов скорости клубочковой фильтрации. После определения кровотока из сердца отбирали кровь и изымали почки, которые разделяли на слои (корковое и мозговое вещества, почечный сосочек), в которых после тщательного растирания в кварцевом гомогенизаторе с дистиллированной водой в соотношении на 100 мг ткани 1 мл воды, спектрофотометрически определяли содержание мочевины (Агат-

Мед, Россия), а натрия после предварительного взвешивания образцов на электронных весах (GR-120, A&D Co., Япония) и помещения на трое суток в вентилируемый суховоздушный термостат (ТС-1/80 СПУ, Россия) при температуре 50-

60°C. Затем образцы растирали в порошок и заливали 0,75 н раствором азотной кислоты из расчёта на 100 мг ткани 10 мл, оставляли на сутки, после чего методом пламенной фотометрии (ПФА-378, Россия) определяли содержание натрия. Мочевина и натрий создают в интерстиций почек осмотическое давление, от которого будет зависеть процесс обратного всасывания воды из канальцев. В плазме крови, отобранной из сердца после определения скорости почечного кровотока и изъятия почек, определяли содержание эндогенного креатинина и общего белка. Рассчитывали скорость клубочковой фильтрации (мл/час/100г) и объём обратного всасывания воды в канальцах нефрона (%). В крови определяли количество эритроцитов (ручной подсчёт), уровень гемоглобина (метод Драбкина), гематокритное число (центрифугирование на специальной центрифуге) и осмотическую резистентность мембран эритроцитов, которые вносили в образцы с разным объёмным содержанием изотонического и гипертонического растворов хлористого натрия и мочевины. Среди значительного количества методик определения осмотической стойкости эритроцитарных мембран в растворах, где уменьшается содержание хлористого натрия с 0,9%, мы предпочли методику с мочевиной, которая легко проходит через мембраны клеток, и, поскольку она осмотически активна, за ней устремляется вода, приводя к чрезмерной гидратации и, как следствие, разрыву мембраны, чему также способствует и денатурирующее действие мочевины на белки в результате разрушения решетки гидратов и уменьшения стабилизирующего действия, с одновременным ослаблением гидрофобных взаимодействий.

Так как кобазол является новым препаратом и при проведении исследований с ним в лечении анемий у людей использовали дозу в 1,0 или 2,0 мл 2,0% раствора, что в пересчёте, с учётом среднего веса человека, примерно равного 70 кг без половых отличий, составит 0,3 - 0,6 мг/кг веса. В эксперименте на животных, в частности на крысах с высоким обменом веществ, возможно допустимо

е превышение человеческой дозы в 10 раз. Перед началом проведения опытов было решено определить - есть ли дозозависимое отличие влияния кобазола на функции почек. И с этой целью на разных группах крыс (три по 10 крыс в каждой) были применены дозы 100,0 мкг/100г (0,1 мг/100г), 300,0 мкг/100г (0,3 мг/100г) и 1000,0 мкг/100г (1,0 мг/100г). Кобазол разводился в воде для инъекции и вводился в/м с учётом того, что доза на 100 г веса крыс была растворена в 0,5 мл (поэтому у контрольным крысам также делали инъекции водой в аналогичном объёме).

В условиях водной нагрузки однократное введение кобазола проводилось следующим образом. Вначале крысам в/м делали инъекцию препарата, а затем через 1 час (согласно инструкции это время, необходимое для достижения высокой концентрации кобазола в крови) вводили водную нагрузку. В условиях спонтанного диуреза делали инъекцию водой для инъекции контрольным крысам, а опытным - кобазола и на 6 часов помещали в специальные клетки для сбора мочи.

В практическом здравоохранении кобазол применяют в виде 2,0% раствора по 1-2 мл. И в пересчете на кг веса это 0,3 мг. Мы применяли минимальную дозу в 0,1 мг/100г, что в 3,3 раза больше. Вторая, используемая нами доза 0,3 мг/100г в 10 раз больше, а последняя 1,0 мг/100 - в 33 раза. При этом мы исходили из того, что по проведённым полным доклиническим исследованиям безопасности кобазола в медицинских учреждениях Москвы и Уфы установлена его умеренная токсичность с LD50 равным 215 мг/кг, что в 21,5 раза больше, чем наша максимальная доза. А эксперимент на собаках, проводимый в течение 6 месяцев, не выявил токсического действия на функционально-

морфологическое состояние печени, почек, селезенки, сердца, легких, поджелудочной и щитовидной желез. Также кобазол не обладает тератогенным и мутагенным эффектами, не кумулируется в организме.

Кобазол обладает хорошей растворимостью в воде, быстро проникает в органы и ткани, проходит через гематоэнцефалический барьер, быстро выводится из организма, биодоступность 100%. После инъекции препарат быстро проникает в кровь и во внутренние органы с максимальной концентрацией через 40-

90 минут после введения. При этом больше всех его можно обнаружить в костном мозге (в 1,42 раза выше, чем в крови), в других органах его концентрация, наоборот, в 1,3-

1,8 раза ниже, чем в крови. А время полувыведения из крови четыре часа, а из органов и тканей от 3-х до 4,4 часов.

Модель почечной недостаточности создавали путём трёхкратного в/м введения нефротоксиканта 50,0% глицерина в дозе 0,8 мл/100г, вводимого в/м в заднюю правую и левую лапки (объём вводимого глицерина, который является осмотически активным веществом, делили пополам с целью предотвращения гибели крыс от кровотечения из-

за разрыва близлежащих сосудов). Трёхкратное введение глицерина (вначале, спустя две недели и еще через две недели, то есть три раза за один месяц) позволяло нам быть уверенным в том, что создаётся модель токсического поражения почек с развитием острой, а затем и хронической почечной недостаточности. Предлагаемое создание модели почечной недостаточности путём однократного введения глицерина в указанной дозе в действительности вызывает поражение почек, но так как крысы имеют повышенный метаболизм, то через 2-

3 недели отмеченные изменения начинают нормализовываться, а при необходимости проведения опытов в условиях хронической нефропатии необходимо повторные инъекции нефротоксиканта.

При статистической обработке полученных результатов применяли программу «GraphPad Prism 6.0.3», степень достоверности сравнения средних величин оценивалась по t-

критерию Стьюдента с учётом нормальности распределения на основании U-критерия Шапиро-Уилка. Выведение животных из экспериментов осуществлялось в состоянии их наркотического сна с помощью телазола (Зоэтис, Испания), вводимого в/б в дозе 0,1 мл/100г. Разрешение на проведение исследований было получено этическим комитетом академии, протокол № 10.15 от 26 ноября 2020 года.

ПОЛУЧЕННЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ

Ни однократное, ни недельное в/м введение кобазола не оказало влияния на морфологическую характеристику почек, также как его приём при двухмесячной нефропатии. В то время как в конце в того месяца после начала токсического поражения почек в них выявлялось большое количество разных лимфоцитарных инфильтратов, застой крови в венулах, участки кровоизлияний, дистрофические изменения канальцев с наличием в них белково-гиалиновых цилиндров, отложения кальция, что было характерно для гломеруллопатии, интерстициального нефрита и канальцевой дистрофии.

При выяснении вопроса о влиянии однократного введения кобазола на показатели крови мы исходили из того, что при изучении водовыделительной функции почек мочу собирали в течение трех ч

асов спустя час после инъекции. Поэтому при изучении влияния разных доз кобазола на показатель и крови после однократного его введения кровь брали спустя четыре часа, что соответствует периоду его полувыведения из организма.

Одной из функций почек является их способность вырабатывать (около 85% от общего количества) эритропоэтин и через него участвовать в эритропоэзе. У нас не было возможности определять уровень эритропоэтина в крови, а такие показатели, как количество эритроцитов, содержание гемоглобина и гематокритное число позволяют судить об активности эритропоэтина.

Через четыре часа после однократного введения кобазола в дозе в 0,1 мг/100г количество эритроцитов, уровень гемоглобина, гематокритное число и осмотическая резистентность оставались как в контроле. При дозе в 0,3 мг/100г появилась тенденция к их повышению, но без статистически значимого отличия. В дозе 1,0 мг/100г количество эритроцитов и гематокритное число стали статистически значимо больше ($p < 0,05$), а уровень гемоглобина хоть и был больше контроля, но без достоверности отличия. Это очевидно было обусловлено тем, что кобазол способствовал выбросу из костного мозга не только зрелых эритроцитов с полным насыщением гемоглобином, но и не вполне зрелых (ретикулоцитов). Осмотическая резистентность мембраны эритроцитов только стала устойчивее контроля в начальных пробах, но без достоверности отличия, что логично, так как навряд ли однократное введение даже большой дозы кобазола могла оказать влияние на мембрану эритроцитов.

При нефропатии в конце второго месяца все исследуемые показатели крови стали меньше. Так количество эритроцитов от контрольного уровня интактных крыс, равного $5,48 \pm 0,29 \times 10^{12}/л$ статистически значимо ($p < 0,01$) снизилось до $4,65 \pm 0,21 \times 10^{12}/л$ или на 15,2%. Параллельно снизилось и содержание гемоглобина с $132,85 \pm 3,15$ г/л до $107,44 \pm 2,33$ г/л (на 19,2%, $p < 0,01$). Соответственно стало меньше гематокритное число, которое в норме было $43,75 \pm 2,18$ %, а при нефропатии стало $36,24 \pm 1,73$ % (на 17,2%, $p < 0,01$).

Исследование мазков крови показало в них, наряду с нормохромocитарными дискоцитами, наличие микро-, стомато- и сферостоматоцитов, то есть предгемолитических форм эритроцитов.

Таким образом, создание экспериментальной почечной недостаточности путём трёхкратного, в течение одного месяца, в/м введения глицерина в конце второго месяца вызывает снижение количества эритроцитов, уровня гемоглобина и гематокритного числа, а формы красных кровяных телец становятся предгемолитическими со сниженной резистентностью их мембран. Эти изменения гемолитических показателей при нефропатии, очевидно, можно объяснить истощением резервных возможностей и угнетением синтеза эритропоэтина.

Таблица №1. Влияние однократного введения кобазола на показатели крови в норме и при нефропатии

Условия опытов	Стат. показ.	Количество эритроцитов $\times 10^{12}/л$	Содержание гемоглобина г/л	Гематокритное число %
Контроль	$M \pm m$	$5,48 \pm 0,29$	$132,85 \pm 4,65$	$42,75 \pm 1,38$
Кобазол				
0,1 мг/100г	$M \pm m$			
Рконт.		$5,54 \pm 0,25$		
>0,1		$134,22 \pm 3,73$		
>0,1		$43,08 \pm 1,23$		
>0,1				
Кобазол				
0,3 мг/100г	$M \pm m$			
Рконт.		$5,84 \pm 0,30$		
>0,1		$135,05 \pm 3,92$		
>0,1		$45,08 \pm 1,50$		
>0,1				
Кобазол				
1,0 мг/100г	$M \pm m$			
Рконт.		$6,29 \pm 0,34$		
<0,05		$140,42 \pm 4,28$		
>0,1		$48,37 \pm 2,12$		
<0,05				
Нефропатия	$M \pm m$			
Рконт.		$4,65 \pm 0,21$		
<0,01		$118,44 \pm 3,83$		

<0,01 36,24±1,73
<0,05
Нефропатия + Кобазол
0,1 мг/100г M±m Pнефр. 4,58±0,39
>0,1 118,24±5,60
>0,1 37,14±1,89
>0,1

Нефропатия + Кобазол
0,3 мг/100г M±m Pнефр. 4,72±0,28
>0,1 117,06±4,33
>0,1 38,25±2,07
>0,1

Нефропатия + Кобазол
1,0 мг/100г M±m Pнефр. 5,04±0,43
>0,1 121,50±3,28
>0,1 40,28±2,67
>0,1

конт. - статистически значимые отличия к данным контроля
нефр. - статистически значимые отличия к данным нефропатии

Однократное введение кобазола в конце второго месяца нефропатии, независимо от вводимой дозы, не оказало влияние на исследуемые показатели крови (табл.1), что, скорее всего, связано с тем, что произошедшие изменения в почках способствовали снижению синтеза эритропоэтина, а однократное введение кобазола не смогло оказать стимулирующего влияния.

Ежедневное, в течение одной недели, введение здоровым крысам кобазола в указанных дозах вызвало статистически значимое повышение количества эритроцитов. При этом выявилась интересная закономерность. Если однократное введение кобазола в дозе 1,0 мг/100г увеличил количество эритроцитов от исходного уровня на 14,8%, то при недельном введении повышение на 15,6% было при дозе 0,1 мг/100г, на 25,2% при дозе кобазола 0,3 мг/100г и 32,4% при максимальной дозе, равной 1,0 мг/100г. То есть хоть и отмечался дозозависимый эффект, но при этом разница между 0,1 мг и 1,0 мг в 10 раз, а эффект повышения количества эритроцитов не такой значимый. Это говорит о том, что у здоровых животных (очевидно у человека тоже) кобазол, способен вызвать стимулирование эритропоэза и выброс эритроцитов из красного костного мозга (на созревание эритроцитов и их выделение в периферическое кровообращение уходит до 7 суток) даже при не очень высокой дозе. Одновременно с повышением количества эритроцитов соразмерно повысились и уровень гемоглобина, и гематокритное число. Резистентность мембран эритроцитов лизироваться в гипотонических растворах приобрела большую устойчивость, статистически значимо отличаясь при внесении и образцов крови в пробы 2, 3, 4 и 5.

В условиях нефропатии недельное введение кобазола повысило количество эритроцитов только при дозе 1,0 мг/100г до уровня нормы. И если при однократном введении кобазола отмечается повышение количества эритроцитов, а уровень гемоглобина нет, то при недельном введении кобазола наряду с эритроцитозом отмечается и повышение уровня гемоглобина. Усиливается и осмотическая резистентность мембран эритроцитов (в пробах 2, 3, 4).

Таким образом, однократное в/м введение крысам линии Вистар кобазола вызывает повышение количества эритроцитов и гематокриное число (при дозе кобазола в 1,0 мг/100г) и не оказывает влияние при двухмесячной нефропатии. Ежедневное, в течение одной недели введение кобазола, независимо от дозы, способствует повышению у здоровых крыс количества эритроцитов, гемоглобина, гематокритного числа и устойчивости мембран эритроцитов к гипоосмолярным растворам. При двухмесячной нефропатии сниженные исследуемые показатели достигают уровня нормы только при введении кобазола в дозе 1,0 мг/100г.

Изучение однократного приёма разных доз кобазола на диурез, скорость клубочковой фильтрации и объём канальцевой реабсорбции воды выявило изменения, представленные в таблице 2.

Таблица 2. Водный диурез и основные процессы мочеобразования у крыс в норме и при нефропатии при однократном введении кобазола

Стат.

показат. Диурез Клубочковая фильтрация Канальцевая реабсорбция
мл/час/100г %

Контроль (интактные крысы)

M±m 0,17±0,01 14,79±1,17 98,85±0,21

Введение кобазола в дозе 0,1 мг/100г

$M \pm m$ // $R_{\text{конт.}}$ 0,32 \pm 0,02 // <0,01 15,48 \pm 0,94 // >0,1 97,83 \pm 0,23 // <0,01
 Введение кобазола в дозе 0,3 мг/100г
 $M \pm m$ // $R_{\text{конт.}}$ 0,44 \pm 0,03 // <0,001 14,66 \pm 1,05 // >0,1 96,90 \pm 0,34 // <0,001
 Введение кобазола в дозе 1,0 мг/100г
 $M \pm m$ // $R_{\text{конт.}}$ 0,67 \pm 0,04 // <0,001 15,60 \pm 1,34 // >0,1 95,71 \pm 0,42 // <0,001
 Двухмесячная нефропатия
 $M \pm m$ // $R_{\text{конт.}}$ 0,36 \pm 0,03 // <0,01 17,06 \pm 1,45 // >0,1 97,88 \pm 0,23 // <0,01
 Введение кобазола в дозе 0,1 мг/100г при двухмесячной нефропатии
 $M \pm m$ // $R_{\text{нефр.}}$ 0,42 \pm 0,05 // >0,1 18,26 \pm 1,74 // >0,1 97,69 \pm 0,41 // >0,1
 Введение кобазола в дозе 0,1 мг/100г при двухмесячной нефропатии
 $M \pm m$ // $R_{\text{нефр.}}$ 0,47 \pm 0,05 // >0,1 17,22 \pm 1,56 // >0,1 97,21 \pm 0,29 // >0,1
 Введение кобазола в дозе 1,0 мг/100г при двухмесячной нефропатии
 $M \pm m$ // $R_{\text{нефр.}}$ 0,52 \pm 0,06 // <0,02 18,35 \pm 1,77 // >0,1 97,16 \pm 0,33 // <0,02
 конт. - статистически значимые отличия к данным контроля
 нефр. - статистически значимые отличия к данным нефропатии

То есть, однократное введение кобазола в условиях водной нагрузки вызывало статистически значимое повышение диуреза, превышая контроль в 1,9 раз (0,1 мг/100г), 2,6 раз (0,3 мг/100г) и в 3,9 раза при дозе в 1,0 мг/100г веса крыс. А причиной этого было снижение канальцевой реабсорбции воды. Клубочковая фильтрация особо не менялась. При нефропатии количество выделяющейся мочи также статистически значимо превышает контроль, что также обусловлено снижением обратного всасывания воды в канальцах почек (табл.2). Однократное введение кобазола на фоне нефропатии хоть и способствует повышению диуреза, но достоверное отличие от данных, полученных при нефропатии в этом случае, отмечалось только при введении кобазола в дозе в 1,0 мг/100г, что также было связано со снижением канальцевой реабсорбции воды (табл. 2).

При недельном введении кобазола диурез хоть и был повышенным, но не в такой степени, как при однократном, и такого значимого отличия между данными в зависимости от дозы (1,9 раз при 0,1 мг/100г, 2,6 раз при 0,3 мг/100г и в 3,9 раза при дозе в 1,0 мг/100г), в этом случае не было. И если при однократном введении кобазола разница в количестве выделившейся мочи между минимальной и максимальной дозой была в 2 раза, то после недельного введения препарата она уже составляла только 24,6%. А при недельном введении кобазола на фоне нефропатии диурез, независимо от вводимой дозы, был примерно одинаковым, немногим больше, чем при только нефропатии. Очевидно, что выявленный диуретический эффект кобазола проявляется только у здоровых крыс, а нарушения после трёхкратного в/м введения нефротоксиканта глицерина не позволили кобазолу проявить полиуретический эффект за счёт снижения канальцевой реабсорбции воды. Возможно, что кобазол оказывает влияние на синтез и секрецию антидиуретического гормона (он ведь легко преодолевает гематоэнцефалический барьер) или на его V2 рецепторы, находящиеся на базальной мембране канальцевых клеток почек. А так как при изучении чувствительности канальцевого аппарата почек к действию антидиуретического гормона в условиях нефропатии было выявлено её ослабление, то кобазол не смог проявить своё действие - большее снижение канальцевой реабсорбции воды и повышение диуреза (очевидно, что V2 рецепторы не реагировали на него должным образом как у интактных крыс).

Что касается влияния кобазола на содержание креатинина в крови и моче, то было установлено, что его уровень в крови и содержание в моче, независимо от вводимой дозы и продолжительности введения, менялись только в пределах статистических колебаний полученных данных. Однократно его применение в конце второго месяца нефропатии, когда содержание креатинина в крови с уровня контроля в 78,15 \pm 3,03 мкмоль/л повышается до 94,06 \pm 4,18 мкмоль/л ($p < 0,05$), также не оказало особого влияния, оставаясь на повышенном уровне. Не было изменений и при недельном введении кобазола. То есть введение кобазола не оказывает влияние на уровень креатинина в крови.

Аналогично, как однократное, так и недельное введение кобазола не оказало влияние на содержание в крови и моче мочевины у здоровых животных, чей уровень в крови был 4,58 \pm 0,32 ммоль/л. В условиях нефропатии содержание мочевины в плазме крови к концу второго месяца достигло 8,27 \pm 0,64 ммоль/л. Введение кобазола, независимо от дозы и продолжительности введения, не повлияло на её уровень.

Введение кобазола не оказало влияние на содержание общего белка в плазме крови и степень протеинурии, как у здоровых крыс (68,35 \pm 3,18 г/л, 1,24 \pm 0,08 мг/мл), так и с нефропатией, у которых содержание белка в крови было снижено (57,44 \pm 2,96 г/л, $p < 0,05$), а степень протеинурии повышена (4,26 \pm 0,22 мг/мл, $p < 0,001$).

Выясняя механизмы изменения диуреза и исследуя объёмную скорость почечного кровотока и содержание в слоях ткани почек осмотически активных веществ - мочевины и натрия, было выявлено, что объёмная скорость почечного кровотока имела отличия от данных контроля только в пределах статистических колебаний, то есть не менялась. А содержание мочевины, и натрия во всех слоях почек (корковое и мозговое вещества, почечный сосочек) статистически значимо снижалось (табл.3). Это должно снизить осмотическое давление в интерстиций, и вода из канальцев почек по отступлению градиента концентрации не будет усиленно реабсорбироваться, а выделяться, что и приведёт к повышению диуреза.

Таблица №3. Содержание мочевины и натрия в слоях ткани почек, влияние кобазола

Условия опытов Стат.

показ. Корковое вещество Мозговое вещество Почечный сосочек

Содержание мочевины (мкмоль/100г влажного веса)

Контроль	M±m	19,32±1,26	72,359±4,76	203,15±8,22
Кобазол 0,1 мг	M±m	16,17±1,02	60,10±3,12	179,27±7,27
рконт.		<0,05	<0,05	<0,05
Кобазол 0,3 мг	M±m	14,94±0,92	58,25±3,72	170,24±6,63 //
рконт.		<0,005	<0,01	<0,01
Кобазол 1,0 мг	M±m	13,55±0,74	53,34±3,80	165,33±5,04
рконт.		<0,001	<0,001	<0,001

Содержание натрия (мкмоль/100г сухого веса)

Контроль	M±m	29,28±1,49	54,26±3,21	122,62±8,22
Кобазол 0,1 мг	M±m	25,22±1,28	49,25±2,65	107,45±6,52
рконт.		<0,05	<0,05	
Кобазол 0,3 мг	M±m	21,69±1,37	42,38±3,04	103,94±7,57
рконт.		<0,05	<0,01	<0,01
Кобазол 1,0 мг	M±m	20,29±1,14	40,27±2,88	94,08±8,01
рконт.		<0,001	<0,001	<0,001

При исследовании влияния однократного введения кобазола на ионовыделительную функцию почек было выявлено чёткое дозозависимое повышение экскреции кальция, магния, хлора и натрия. И так как кобазол не оказал влияния на скорость клубочковую фильтрацию, то эти изменения были связаны со снижением их всасывания в канальцах почек. При недельном введении препарата повышения их повышенной экскреции по сравнению с нормой сохранился, но выраженной отличия в зависимости от дозы стала меньше. То есть не происходит эффект кумуляции кобазола и усиления его эффектов как на водовыделительную функцию почек, так и на ионовыделительную.

Введение крысам линии Вистар нового лекарственного средства тетра-(1-винилимидазол)кобальтдихлорида или кобазол в/м в дозах 100,0 мкг, 300,0 мкг и 10,00,0 мкг/100 г веса в условиях 2,0% от веса животных водной нагрузки водопроводной водой вызывает дозозависимое повышение диуреза, в основе которого лежит ослабление канальцевой реабсорбции воды в следствие того, что в во всех слоях ткани почек снижается содержание мочевины и натрия, что должно уменьшать интерстициальное осмотическое давление и ослаблять обратное всасывание воды. Клубочковая фильтрация и объёмная скорость почечного кровотока не менялись. Введение кобазола не оказало влияние и на содержание в крови креатинина и общего белка, но степень протеинурии повышается. Усиливается выделение с мочой натрия, кальция, магния и хлора, но содержание их в крови не меняется. При недельном введении кобазола выявленные изменения сохраняются, но в меньшей степени с тенденцией к снижению их содержания в крови.

Общий результат 19% 46%

- 1 science-education.ru 13% 32%
- 2 cyberleninka.ru 5% 18%
- 3 medical-diss.com 2% 9%
- 4 www.infran.ru 2% 9%
- 5 applied-research.ru 2% 7%
- 6 irkinstchem.ru 2% 3%
- 7 journal.nephrolog.ru 1% 5%
- 8 www.volgmed.ru 1% 4%
- 9 www.onclinic.ru 1% 3%

10 vmeda.mil.ru 1% 3%
11 www.amursma.ru 1% 3%
12 studfile.net 1% 3%
13 Lab4U.ru 1% 2%
14 medfsh.ru 1% 2%
15 www.vmeda.org 1% 2%
16 www.ulsu.ru 1% 2%
17 helix.ru 1% 1%
18 apteka.103.by 1% 1%
19 medicagroup.ru 1% 1%
20 www.celt.ru 1% 1%
21 documents.pub 1% 1%
22 epidem.rusvrach.ru 1% 1%
23 www.microcirc.ru 1%1%
24 alania.gov.ru 1%1%
25 www.viu-online.ru 1%1%
26 archive.alania.gov.ru 1%1%
27 litinstitut.ru 1%1%
28 media.nosu.ru 1%1%
29 gostrf.com 1%1%
30 www.rjhas.ru 1%1%
31 fenoxmed.by 1%1%
32 www.studocu.com 1%1%
33 www.unn.ru 1%1%
34 nvkz-tub.ru 1%1%
35 www.rlsnet.ru 1%1%
36 hmlk.ru 1%1%
37 www.medkirov.ru 1%1%
38 webcache.googleusercontent.com 1%1%
39 ecuro.ru 1%1%
40 www.hospitalfts.ru 1%1%
41 nczd.ru 1%1%
42 www.polismed.com 1%1%
43 www.mediasphera.ru 1%1%
44 instamed.ru 1%1%
45 www.pharmpharm.ru 1%1%
46 novapribor.ru 1%1%
47 www.lvrach.ru 1%1%
48 www.ksma.ru 1%1%
49 patents.google.com 1%1%
50 bone-surgery.ru 1%1%
51 sigma.alpha-design.ru 1%1%
52 studizba.com 1%1%
53 congress-ph.ru 1%1%
54 medconfer.com 1%1%
55 www.invetbio.spb.ru 1%1%
56 oper.ru 1%1%
57 mir-nauki.com 1%1%
58 drugs.medelement.com 1%1%
59 apteka.103.pf 1%1%
60 www.lsgeotar.ru 1%1%
61 id-yug.com 1%1%
62 abmk.edu.ru 1%1%
63 www.pedpharma.ru 1%1%
64 irkgmu.ru 1%1%
65 akostra.livejournal.com 1%1%
66 www.grsmu.by 1%1%
67 kdigo.org 1%1%
68 kpfu.ru 1%1%
69 www.mimmun.ru 1%1%
70 medi.ru 1%1%
71 vsp.spr-journal.ru 1%1%
72 shop.evalar.ru 1%1%
73 bashgmu.ru 1%1%
74 www.endocrincentr.ru 1%1%