

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

НАУЧНЫЙ ДОКЛАД

МЕДОЕВА Нана Спартаковна

**ОСОБЕННОСТИ ДЕЙСТВИЯ ДОФАМИНА
ПРИ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЙ ПОЧЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ**

**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-Алании,
заведующий кафедрой патологической физиологии
ФГБОУ ВО СОГМА Минздрава России
Джигоев Инал Германович

Владикавказ, 2022

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Никто не сомневается в важности и необходимости любого органа для нормальной жизнедеятельности человека, и почки являются одним из самых ярких подтверждений этого утверждения, так как они способны как удалять из организма продукты метаболизма и ненужные вещества, так и предотвращать потери необходимых. Почки кроме экскреторной, осмо- волномо- и ионорегулирующей функций, стабилизирующей кислотно-основное равновесие, оказываю еще инкреторную и метаболическую, и их значение для организма настолько велико и разнообразно, что для обеспечения здоровья необходимо их поддержание в нормальном состоянии, а различные нарушения работы почек свидетельствует о заболеваниях, причем чаще двусторонних диффузных, которые в прогностическом плане зависят от формы и тяжести, способного закончиться как полным выздоровлением, так и развитием почечной недостаточности и способного привести к смертельному исходу.

В настоящее время, несмотря на совершенствование диагностики и лечения, повсеместно продолжают расти заболевания почек, от которых в России страдает около 4% населения, а по данным ВОЗ от 6% и более. Рост заболеваний почек в определенной степени обусловлен улучшением диагностики, но чаще это связано с тем, что развитие болезней протекает бессимптомно, переходя в прогностически неблагоприятное хроническое состояние, особенно при ухудшении качества жизни и неблагоприятной экологической обстановке. Заболевания почек, как правило, характеризуются тяжелым течением, развитием рецидивов и в 1,5% случаев, переходящих в почечную недостаточность, при которой летальность достигает 50%. К тому же нефропатии вызывают дисбаланс в других системах, в частности сердечно-сосудистой и эндокринной, а поражения почек возникают при других заболеваниях (печени, сахарном диабете, тяжелых гестозах, коллагенозах и др.) и патологических состояниях (интоксикация, шок, синдром длительного сдавления).

Острая почечная недостаточность – состояние, при котором происходит быстрое снижение функции почек, сопровождающееся уменьшением или даже полным отсутствием образования мочи, и приводящее к накоплению в крови продуктов азотистого метаболизма, хоть и может закончиться полным выздоровлением, но может переходить в необратимую хроническую почечную

недостаточность с гибелью нефронов. Однако это можно предотвратить грамотным лечением на ранних этапах развития заболевания. И одним из препаратов, способного при анурии, особенно тогда, когда в результате падения скорости клубочковой фильтрации, диуретики не оказывают должного эффекта, можно использовать дофамин, который в результате специфического связывания с дофаминовыми рецепторами почек, и в отличие от других катехоламинов, оказывающих противоположный эффект, уменьшает сопротивление почечных сосудов, увеличивает в них кровоток и фильтрацию, а также стимулирует, в результате ингибирования синтеза альдостерона, натрийурез. Но при этом надо исходить из того, что дофамин в низких дозах (0.5-3 мкг/кг/мин) оказывает стимулирующее влияние на постсинаптические дофаминовые рецепторы в гладкой мускулатуре сосудов и почках. В малых и средних дозах (2-10 мкг/кг/мин), так называемой коронарной, дофамин возбуждает β_1 -адренорецепторы, что увеличивает коронарный кровоток и потребление кислорода миокардом, вызывая положительный инотропный эффект с увеличением минутного объема крови. Применение больших доз (10 мкг/кг/мин или больше) преобладает стимуляция α_1 -адренорецепторов, с повышением общего периферического сосудистого сопротивления и частоты сердечных сокращений, а также сужением почечных сосудов и снижением почечного кровотока, скорости клубочковой фильтрации и образования мочи.

Изучение и вскрытие механизмов, лежащие в основе патологии почек, несомненно имеет важное, не только научное, но и практическое, значение, а выяснение влияния дофаминергической системы почек (наряду с симпатической и ренин-ангиотензин-альдостероновой, контролирующей постоянство водно-солевого обмена и артериальное давление), способной оказывать сосудорасширяющее и натрийуретическое действие, а также активировать антиоксидантную и противовоспалительную системы, может иметь важное значение, особенно при нарушении синтеза дофамина и чувствительности рецепторов. Вследствие чего более углубленное изучение влияния этого катехоламина при различных нефропатологических состояниях, позволит вскрыть ранее неизвестные механизмы его действия, что возможно, найдет свое применение в практическом здравоохранении.

ОСНОВНАЯ ЧАСТЬ

Тема диссертационной работы входит в основной план НИР ФГБОУ ВО СОГМА Минздрава России по направлению «Анатомия, физиология и патология висцеральных систем».

Разрешение на проведение экспериментов на лабораторных крысах линии Вистар было получено этическим комитетом академии 29 ноября 2018 года, протокол № 8.8.

Цель работы – изучение влияния дофамина на функционально-морфологическую характеристику почек и состояние перекисного окисления липидов и антиоксидантной защиты при экспериментальной почечной недостаточности и аутоиммунном нефрите Хеймана.

Для решения поставленной цели были сформулированы следующие задачи:

1. В условиях экспериментальной модели почечной недостаточности, создаваемой в/м введением глицерина в дозе 0,8 мл/100г веса животных исследовать спонтанный диурез, основные процессы мочеобразования (скорость клубочковой фильтрации и объём канальцевой реабсорбции воды), содержание в плазме крови креатинина, мочевины и общего белка в плазме крови, состояния антиоксидантной системы по активности каталазы и супероксиддисмутазы и перекисидации липидов по содержанию малонового диальдегида и гидроперекисей.
2. В условиях экспериментальной модели аутоиммунного нефрита Хеймана, созданного путём однократного инъекционного введения крысам в пяти местах (подмышечные и паховые области, внутрибрюшинно) по 0,2 мл равнодолевой смеси гомогената коркового вещества почки (из пропорции на 100,0 мг ткани 1,0 мл физраствора) с полным адьювантом Фрейнда исследовать спонтанный диурез, основные процессы мочеобразования (скорость клубочковой фильтрации и объём канальцевой реабсорбции воды), содержание в плазме крови креатинина, мочевины и общего белка в плазме крови, состояния антиоксидантной системы по активности каталазы и супероксиддисмутазы и перекисидации липидов по содержанию малонового диальдегида и гидроперекисей.

3. В условиях экспериментальной модели почечной недостаточности исследовать влияние дофамина на спонтанный диурез, основные процессы мочеобразования (скорость клубочковой фильтрации и объём канальцевой реабсорбции воды), содержание креатинина, мочевины и общего белка в плазме крови и их экскреции с мочой, состояния антиоксидантной системы по активности каталазы и супероксиддисмутазы и пероксидации липидов по содержанию малонового диальдегида и гидроперекисей.
4. В условиях экспериментальной модели аутоиммунного нефрита Хеймана исследовать влияние дофамина на спонтанный диурез, основные процессы мочеобразования (скорость клубочковой фильтрации и объём канальцевой реабсорбции воды), содержание креатинина, мочевины и общего белка в плазме крови и их экскреции с мочой, состояния антиоксидантной системы по активности каталазы и супероксиддисмутазы и пероксидации липидов по содержанию малонового диальдегида и гидроперекисей.

Научная новизна работы состоит в том, что проведенные исследования функции почек в условиях экспериментальных моделях патологии почек показали, во-первых, при почечной недостаточности с характерной экссудативной гломерулопатией и дистрофическо-некротическими изменениями канальцев почек, отмечается протеинурия, гиперкреатининемия, торможение скорости клубочковой фильтрации и почечного кровотока, ослабление антиоксидантной защиты и усиление перекисного окисления липидов, дофамин, вводимый в/б в дозе 2,5 мкг/кг/мин повышает объём почечного кровотока, скорость клубочковой фильтрации и водный диурез, но не влияет на канальцевую реабсорбцию воды, содержание креатинина, мочевины и общего белка в плазме крови, а также на их выделение с мочой, уменьшает степень пероксидацию липидов и дольше сохраняет антиоксидантную активность ферментов, то есть уменьшает функциональные проявления патологии, но не оказывает влияние на морфологические изменения почек. Во-вторых, при экспериментальном аутоиммунном нефрите Хеймана вызывающей неравномерность сосудистой сети, разнокалиберность клубочков с лимфо- и лейкоцитарными инфильтратами, участки кровоизлияний,

дистрофические изменения канальцев и скопления белковых масс в полости трубочек, функционально – протеинурия и гиперкреатининемия, торможение канальцевой реабсорбции воды и повышение водного диуреза, которое через два месяца сменяется снижением в результате уменьшения скорости клубочковой фильтрации вследствие ослабления почечного кровотока, снижается чувствительность канальцевого аппарата почек к антидиуретическому гормону, введение дофамина ускоряет почечный кровоток и клубочковую фильтрацию, увеличивает диурез, что при аутоиммунном поражении почек, очевидно связано с сохранением в клубочковом аппарате D₁-подобных дофаминовых рецепторов, тормозящих образование ангиотензина II, суживающего мезангиальные клетки, а также деполяризацией подоцитов.

Исследования носят экспериментальный характер, а полученные результаты относятся к области фундаментальных знаний, расширяя наше представление новых механизмах действия дофамина при поражении почек, что, несомненно имеет не только теоретическое, но и практическое значение.

Материалы диссертации внедрены в учебный и научный процессы и используются на кафедре патологической физиологии и ЦНИЛ Северо-Осетинской государственной медицинской академии.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЙ

Исследования проводили на 126-и половозрелых лабораторных крысах линии Вистар примерно одинакового веса (от 185 до 230 г, со средним весом 195 ± 12 г), которые были разделены следующим образом: контрольная группа (30 крыс); с моделью почечной недостаточности (60 крыс); с моделью аутоиммунного нефрита (36 крыс).

Создание экспериментальных моделей

Экспериментальную токсическую почечную недостаточность по G.Greven моделировали на 60-и крысах линии Вистар путем внутримышечного введения 0,8 мл/100г 50,0% глицерина, разведенного на физиологическом растворе, после предварительного, в течение суток, лишения крыс пищи и воды. Для безопасности и уменьшения гибели животных половину дозы вводили в правую заднюю лапу, а другую – в левую. Для поддержания вызванных изменений острого токсического

поражения почек после однократного введения крысам нефротоксиканта, его вводили еще два раза – после опытов через две недели и в конце первого месяца.

Модель аутоиммунного нефрита создавали путём однократного инъекционного введения крысам в пяти местах (подмышечные и паховые области, внутрибрюшинно) по 0,2 мл равнодолевой смеси гомогената коркового вещества почки (из пропорции на 100,0 мг ткани 1,0 мл физраствора) с полным адьювантом Фрейнда (водно-жировая эмульсия, содержащая вазелиновое масло, ланолин, БЦЖ или мурамилдипептид и эмульгатор, способный к депонированию антигена, усиливая его захват фагоцитами и оказывая активирующее влияние на макрофаги и Т-клетки).

С целью максимального приближения к аутоиммунному состоянию при создании модели нефрита все крысы лабораторного вивария были собраны из пяти пометов (8, 10, 9, 7 и 7, всего 41 крыс), в которых был один и тот же самец. При этом из каждого помёта забивали одну крысу и гомогенат его коркового вещества вводили только крысам этого помёта.

Доза вводимого крысам дофамина в 2,5 мкг/кг/мин (почечная доза) была аналогично применяемой в клинике (внутривенно, капельно с 200-400 мл физиологического раствора или глюкозой). Хотя имеются данные, где дофамин вводят в другой дозе и другим способом (однократно 1 мг/кг, п/к наркотизированным крысам). В наших опытах мы сначала животным через зонд в желудок вводили водопроводную воду в объеме 5% массы тела, а затем через один час, то есть на высоте водной нагрузки, начинали инсулиновым шприцем делать внутрибрюшинно инъекции дофамина. При этом мы исходили из того, что в организме период полураспада дофамина равен 3-4 минутам, а времени всасывания жидкости из брюшной полости в среднем составляет 10-12 минут, поэтому через каждые 15 минут в течение одного часа четыре раза на 100 г веса крыс вводили 3,75 мкг препарата (2,5 мкг/кг/мин умножить на 15 мин = 37,5 мкг/кг или 3,75 мкг/100г) с физиологическим раствором в общем объеме 0,4 мл. Это позволяло поддерживать относительную одинаковую концентрацию дофамина в крови, с учётом периода его полураспада и времени всасывания из брюшной полости.

Контрольным крысам с аутоиммунным нефритом вводили физраствор.

При изучении влияния дофамина на функции почек в условиях острой почечной недостаточности и аутоиммунного нефрита мочу для исследований собирали отдельно за три часа. Первые опыты были поставлены через две недели после иммунизации, затем в конце первого месяца и третий раз – спустя месяц. В собранной моче и плазме крови спектрофотометрически определяли содержание эндогенного креатинина (метод Поппера), и общего белка (метод Лоури в моче и биуретовый в плазме крови). Уровень мочевины в плазме крови и в моче определяли тиоземикарбазидным методом наборами фирмы «Лаксма». Рассчитывали диурез, скорость клубочковой фильтрации и объём канальцевой реабсорбции воды. После завершения двухнедельных, месячных и двухмесячных экспериментов у животных в состоянии обезболивания внутрибрюшинным введением анестетика общего действия золетила в дозе 0,1 мл/100г инвазивным способом определяли объемную скорость кровотока с помощью ультразвукового флоуметра Transonic HT 313 (США).

Для выяснения чувствительности канальцевого аппарата почек к антидиуретическому гормону в условиях водного диуреза, крысам в/м вводился десмопрессин – синтетический аналог вазопрессина (получен в результате дезаминирования цистеина и замещение L-аргинина на D-аргинин), обладающий выраженным и длительным антидиуретическим эффектом на дистальные извитые канальцы и собирательные трубочки и. Доза десмопрессина для крыс (0,15 мкг/100г) рассчитывалась в нашей лаборатории эмпирически с условием того, чтоб его антидиуретический эффект длился около одного часа. Водный диурез у крыс создавали внутрижелудочным введением водопроводной воды в объеме 5% веса. Мочу собирали в специальных клетках-воронках в течение трех часов отдельно за каждый.

О состоянии перекисного окисления липидов судили по содержанию гидроперекисей в плазме крови и малонового диальдегида в эритроцитах, а об антиоксидантной защите – по активности каталазы и супероксиддисмутазы в эритроцитах.

О морфологической характеристике почек как при почечной недостаточности, так и при аутоиммунном нефрите судили после их фиксации, изготовления мазков (толщина срезов 5-6 мкм, окраска гематоксилин-эозином) и световой микроскопии

(увеличение в 600 и 1500 раз) с фотографированием препаратов (Микмед 2 со встроенным фотоаппаратом Nikon).

Во всех случаях полученные результаты статистически обрабатывались с применением параметрического метода сравнения средних величин ($M \pm m$) контрольных и опытных значений, а степень достоверности оценивалась по t-критерию Стьюдента.

СОБСТВЕННЫЕ ДАННЫЕ

Проведенные морфологические исследования почек контрольных крыс, получавших физиологический раствор, так и животным, которым вводили дофамин, не выявили изменений как в структурах нефрона (в гломерулах, в канальцах и собирательных трубочках), так и в сосудах микроциркуляции. В канальцах и коркового, и мозгового веществ отсутствовала как рыхлость, так и сжатость, но эпителиоциты были плотно упакованы, перикарионы компактны, ядра мономорфные, а просветы узкие и свободны. Забой крыс проходил в спонтанном состоянии без водной нагрузки, но после 4-х кратного внутрибрюшинного введения физиологического раствора в объеме аналогичной дофамину.

Через две недели после введения экспериментальным крысам глицерина, проведенная световая микроскопия почек выявила застой в микроциркуляции венозного сектора интерстиции с очагами мелких кровоизлияний и многочисленными лимфоцитарно-гистиоцитарными инфильтратами, разнокалиберность клубочков – от сморщенных до увеличенных, с наличием в них эритроцитарных стазов и мелких кровоизлияний. Мезангиальные клетки в большинстве клубочков набухшие, а некоторых из них на фоне распада отдельных капиллярных сегментов отмечались зияния и пустоты. Эндотелий капсулы набухший, но просвет большинства свободен.

В извитых канальцах коркового вещества отмечались дистрофические изменения с набуханием эпителиоцитов и наличием деструктивно-зернистых перикарионов. Эпителий канальцев мозгового вещества стал уплощен с уплотнением перикарионов, сужением просветов и наличием в них белковых слепков. В отдельных препаратах наблюдались экссудативная гломерулопатия и острый канальцевый некроз, то есть картина острой почечной недостаточности, что было обусловлено введением глицерина.

Проведенные в конце второй недели морфологические исследования почек крыс с острой почечной недостаточностью и получавших дофамин показали, что особых изменений не произошло, и гистологическая картина почек осталась прежней, за исключением усиления микроциркуляции.

Через две недели после введения гомогената с адьювантом Фрейнда отмечались расширение полости капсул и капиллярной сети, появление лимфо- и лейкоцитарных инфильтратов вокруг клубочков, частичный отёк стромы, дистрофические изменения и белковые отложения в отдельных канальцах. Мозговое вещество почек особо не изменилось.

Через месяц после иммунизации можно было уже констатировать разнокалиберность клубочков – от резко увеличенных и полнокровных, до мелких и сморщенных, а лимфо- и лейкоцитарные инфильтраты вокруг них уже были с явлениями облитерации капсул и редукции части капилляров, участки полнокровия и кровоизлияний. Канальцы дистрофически изменены с разрушением щёточной каёмки и десквамацией эпителия. В полости трубочек скопления рыхлых и уплотнённых белковых масс. В канальцах мозгового вещества имела мелкая вакуольная дистрофия. Сосудистая сеть неравномерна – от сужения, до полнокровия. В конце второго месяца отмеченные изменения брели более выраженное ухудшенное состояние с явлениями дистрофических изменений.

Созданная модель токсического почечного поражения с отмеченными функциональными изменениями почек, наверняка должна оказывать влияние на состояние перекисного окисления липидов и активность антиоксидантной защиты, как единого и взаимосвязанного процесса. Потребляемый кислород в организме окисляет органические субстраты в цепях переноса электронов и восстанавливается до супероксидного радикала, превращающегося в перекись водорода, которую фагоцитирующие клетки преобразуют в гипохлорит, необходимый для разрушения стенок бактериальных клеток, а избыток удаляется глутатионпероксидазой и каталазой.

Проведенные исследования показали, что через три дня после введения глицерина изучаемые показатели этих двух систем не изменились и содержание малонового диальдегида и гидроперекисей, активность каталазы и супероксиддисмутазы оставались в пределах статистических колебаний

контрольных значений, но уже в конце первой недели отмечалось, примерно равностепенное, усиление как перекисидации липидов, так и антиоксидантной защиты, но уже к концу второй недели начала преобладать окислительная деградация липидов, в результате чего повысилось содержание гидроперекисей ($p < 0,001$) и малонового диальдегида ($p < 0,01$), а выявленное в недельных опытах усиление антиоксидантной защиты, наоборот, стало меньше контроля, и также снизилась активность супероксиддисмутазы ($p < 0,01$). Одновременно отмечалось и ослабление активности каталазы, но без достоверного отличия.

Очевидно, что усиление перекисидации липидов и ослабление антиоксидантной защиты связано с токсическим поражением почек и вероятным нарушением синтеза и секреции эритропоэтинов, и тем самым снижения интенсивности эритропоэза и количества эритроцитов. Аналогичные результаты усиления перекисидации липидов и ослабления антиоксидантной защиты, в том числе и в тканях почек, были получены на крысах при экспериментальной хронической гипобарической гипоксии.

Введение интактным крысам дофамина не вызвало каких-либо значимых изменений ни показателей перекисного окисления липидов, ни ферментов антиоксидантной защиты. При острой почечной недостаточности внутрибрюшинное введение крысам дофамина способствовало тому, что достоверное усиление перекисидации липидов и ослабление антиоксидантной защиты, наступили позже – только к концу второй недели, в опытах, проводимых через три дня и в конце первой недели после инъекции глицерина можно отметить, что катехоламин уменьшал накопление гидроперекисей и малонового диальдегида примерно на 10%, и на столько же поддерживал активность каталазы и супероксиддисмутазы. То есть дофамин ослабил токсическое действие глицерина.

Изучение функционального состояния почек крыс, получавших дофамин показало, что внутрибрюшинное введение этого катехоламина на высоте водной нагрузки способствовало достоверному ($p < 0,001$) повышению на 53,5% диуреза. При этом диурез оставался повышенным на 26,8% и за следующий час ($p < 0,05$).

Расчет основных процессов мочеобразования показал, что повышение диуреза было обусловлено ускорением клубочковой фильтрации ($p < 0,001$), в то время, как канальцевая реабсорбция воды осталась без изменений. При этом

увеличение диуреза и клубочковой фильтрации были соразмерными – на 53,5% и 52,8% соответственно.

Усиление клубочковой фильтрации было вызвано изменением объема почечного кровотока, которую мы исследовали инвазивно с помощью ультразвукового флуометра после четвертого внутрибрюшинного введения дофамина. У контрольных крыс этот показатель был равен $9,73 \pm 0,57$ мл/мин, а у опытных – $14,92 \pm 1,05$ мл/мин ($p < 0,001$).

Так как при почечной недостаточности содержание белка в моче один из основных показателей патологии, то, прежде чем изучать влияние дофамина при острой почечной недостаточности на степень протеинурии, логично посмотреть его эффект на содержание белка в моче. Исследование влияния дофамина на обмен и обработку белка в почках показало, что если судить о степени протеинурии, то она стала меньше, чем у контрольных крыс ($p < 0,01$), но если рассчитывать экскрецию белка, то никаких отличий по сравнению с контролем не отмечалось.

В плазме крови уровни общего белка, креатинина и мочевины не изменились после введения дофамина, который не оказал влияния и на экскрецию с мочой креатинина и мочевины.

Таким образом, внутрибрюшинное введение у крыс линии Вистар дофамина в дозе 2,5 мкг/кг/мин в течение одного часа повышает объём почечного кровотока, скорость клубочковой фильтрации и водный диурез, но не влияет на канальцевую реабсорбцию воды, содержание креатинина, мочевины и общего белка в плазме крови и их выделение с мочой.

Исследования у крыс после введения им глицерина начали через три дня, а затем повторили в конце первой и второй недели, то есть проводили в период острого поражения. В результате чего было выявлено, что на третий день водный диурез за второй час снизился на 18,4% и это имело достоверно отличие от контроля. Через неделю количество выделившейся мочи стало еще меньше – на 27,4% ($p < 0,002$), и к концу второй недели, по сравнению с контролем, снижение диуреза было почти в два раза (на 49,3%, $p < 0,001$).

Определение креатинина показало нарастающее повышение его содержания в плазме крови ($p < 0,05$ – через одну неделю и $p < 0,01$ – через две), с

одновременным уменьшением экскреции, что способствовало снижению скорости клубочковой фильтрации, при неменяющейся канальцевой реабсорбции воды.

Уменьшение гломерулярной фильтрации было обусловлено снижением объемной скорости кровотока ($p < 0,05$ – через три дня; $p < 0,01$ – через одну неделю; $p < 0,002$ – через две недели).

В варианте эксперимента введения крысам с острой почечной недостаточностью дофамина, снижение диуреза через три дня после инъекции глицерина по сравнению с контролем было на 8,2%, в то время как у крыс без дофамина уменьшение было на 18,6% и имело достоверное ($p < 0,05$) отличие. Тенденция к снижению количества мочи усилилась в конце первой недели, но лишь только в опытах, когда с момента создания модели почечной недостаточности прошло две недели отличие приобрело достоверный характер.

Отмеченные изменения диуреза под влиянием дофамина были обусловлены адекватными изменениями объема почечного кровотока и скорости клубочковой фильтрации, снижение которых было в меньшей степени. Канальцевая реабсорбция воды не менялась. Меньше стала и степень протеинурии, особенно в конце второй недели.

Если проводить сравнение результатов почечной недостаточности, и полученных после введения модельным крысам дофамина, то можно отметить, что используемый нами катехоламин предотвратил снижение диуреза на 12,8%, на 19,2% и 32,5% ($p < 0,05$) в опытах на третий день, в конце первой и второй недели соответственно. То есть эффект дофамина на повышение сниженного диуреза при острой почечной недостаточности в большей степени проявляется не в первые дни патологии, а позже, возможно и при хронической почечной недостаточности.

До выяснения чувствительности канальцевого аппарата почек к антидиуретическому гормону при аутоиммунном нефрите и правильной интерпретации полученных результатов, предварительно исследовали влияние десмопрессина у интактных крыс, введение которого после водной нагрузки, вызвало за первый час полное отсутствие диуреза у восьми крыс из двенадцати, а у оставшихся четырех он был $0,49 \pm 0,06$ мл/час/100г, то есть десмопрессин вызвал у 2/3 крыс полный антидиурез, а у других снизил его по сравнению с контролем в 3,28 раз. Это было обусловлено усилением обратного всасывания воды в

дистальных канальцах и собирательных трубочках нефронов. Скорость клубочковой фильтрации не менялась.

Диурез оказался сниженным и на втором часе, поэтому суммарно за эти два часа количество выделившейся мочи было в два раза меньше, и за третий час, наоборот, повысился. Но суммарный трехчасовой диурез после введения десмопрессина оставался на 23,4% меньше ($p<0,02$). То есть у интактных крыс чувствительность той части канальцевого аппарата почек, которая регулируется вазопрессином, нормальная.

Определение влияния десмопрессина на объемную скорость почечного кровотока выявило незначительное ее снижение ($11,86\pm 0,65$ мл/мин – интактные крысы, $10,16\pm 0,82$ мл/мин – десмопрессин), что, скорее всего, было связано со способностью десмопрессина незначительно суживать сосуды и слабо увеличивать артериальное давление. Не менялись в плазме крови содержания общего белка и креатинина.

Посмотрим, как ведут себя диурез, основные процессы мочеобразования и способность почек предотвращать потери белка с мочой. Через две недели после иммунизации водный диурез у крыс статистически значимо повысился за каждый час и на 38,6% за три часа, что было обусловлено снижением канальцевой реабсорбции воды ($p<0,001$), несмотря на то, что одновременно уменьшалась и скорость клубочковой фильтрации (табл.4). Угнетение первоначального этапа процесса мочеобразования, очевидно, связано с характерным для нефритов поражением клубочков, на что указывают и наши морфологические изменения (от полнокровных до мелких и сморщенных), а не выявленное незначительное (на 7,7%) снижение объемной скорости кровотока. Одновременно повысились протеинурии (на 61,1%) и содержание креатинина ($p<0,05$), а уровень общего белка в плазме крови незначительно снизился. Все отмеченные изменения спустя еще две недели, то есть, когда с момента иммунизации крыс прошел один месяц, усилились. Это и повышение содержания креатинина в плазме крови ($p<0,01$), и протеинемия ($p<0,05$), и степень протеинурии, и полиурия, вызванная снижением обратного всасывания воды в канальцах почек, и продолжающееся снижение скорости клубочковой фильтрации. Начала уменьшаться и объемная скорость почечного кровотока.

К завершению экспериментов в конце второго месяца уменьшились количество мочи, особенно за первый час (в 2 раза), скорость клубочковой фильтрации, объемная скорость кровотока ($p < 0,02$), содержание общего белка в плазме крови ($p < 0,02$), и одновременно повысились канальцевая реабсорбция воды, содержание креатинина в плазме крови ($p < 0,02$) и протеинурия (в 3,7 раз).

Таким образом, введение крысам 1,0 мл смеси гомогената коркового вещества почек и полного адьюванта Фрейнда первоначально вызывает повышение водного диуреза за счет торможения канальцевой реабсорбции воды, а через два месяца – угнетение диуреза и объемной скорости почечного кровотока, протеинурия, снижение в плазме крови содержания общего белка и увеличение креатинина.

Выяснение чувствительности канальцевого аппарата почек к антидиуретическому гормону при аутоиммунном нефрите у крыс показало, что десмопрессин на всем протяжении экспериментов не оказал влияние на содержание креатинина, общего белка в плазме крови и степень протеинурии. Что касается диуреза и основных процессов мочеобразования, то в первый месяц, когда отмечалось повышение диуреза, введение десмопрессина хоть и заблокировало выделение мочи, однако не столь выражено как у интактных крыс. И диурез в двухнедельных опытах отсутствовал у 10 крыс из 21, в конце первого месяца – у 10 из 18, на которых ставили опыт. При этом у крыс, у которых за первый час выделялась моча, диурез по сравнению с интактными был статистически значимо ($p < 0,001$) больше и в двухнедельных опытах, и в конце первого месяца. Расчет основных процессов мочеобразования показал, что скорость клубочковой фильтрации особо не менялась, а изменения диуреза были обусловлены канальцевой реабсорбцией воды, которая была меньшей, что у интактных крыс и большей, чем с аутоиммунным нефритом.

Спустя два месяца после иммунизации крыс эффект десмопрессина стал значительно слабее и, если у 2/3 интактных крыс он вызвал полное отсутствие водного диуреза за первый час, а через один месяц – примерно у половины, то сейчас только у 1/4 крыс (у 9 крыс из 12. То есть к концу второго месяца после введения крысам смеси гомогената коркового вещества почек и полного адьюванта Фрейнда происходит ослабление чувствительности канальцевого аппарата к

антидиуретическому гормону, что говорит о распространения поражения не только клубочков, но и канальцев.

Рассмотрим водовыделительную функцию почек у крыс с аутоиммунным нефритом и влияние, оказываемое дофамином в этом случае. Через две недели после иммунизации крыс отмечалось статистически значимое повышение водного диуреза, когда суммарный трехчасовой диурез превосходил контроль на 38,6% ($p<0,01$), что было обусловлено снижением канальцевой реабсорбции воды, несмотря на 24,5% ($p<0,02$) снижение скорости клубочковой фильтрации. При этом максимальное повышение диуреза (на 47,8%) было на втором часе, когда одновременно отмечалось и наибольшее торможение обратного всасывания воды в канальцах почек ($p<0,001$). Одновременно с изменением диуреза и основных процессов мочеобразования увеличилась в 1,6 раза степень протеинурии, но уровень общего белка плазмы крови оставался в пределах статистических колебаний, а креатинина – увеличился ($p<0,05$). Четырёхкратное внутрибрюшинное введение крысам дофамина через каждые 15 минут со второго часа после водной нагрузки вызвало повышение диуреза ($p<0,05$) в результате ускорения клубочковой фильтрации. При этом как диурез (на 54,9%), так и фильтрация (на 63,0%) остались повышенными и на третьем часе. Канальцевая реабсорбция воды, степень протеинурии и уровень креатинина в плазме крови за это время не изменились.

Через месяц после введения крысам аутоиммунной смеси содержание креатинина в плазме крови повысилось, степень протеинурии за три часа увеличилась в 2,7 раза, а диурез за первые два часа, несмотря на снижение скорости клубочковой фильтрации, но в результате торможения канальцевой реабсорбции воды, оставался больше контроля. При этом за третий час количество выделившейся мочи почти вернулось к норме. Введение же дофамина также, как и в двухнедельных опытах способствовало ускорению клубочковой фильтрации, в результате чего достоверно повысился диуреза не только за второй час ($p<0,01$), но и за третий ($p<0,05$), то есть дофамин, несмотря на то, что быстро распадается, очевидно запускает процессы способные продлевать его диуретический эффект. Канальцевая реабсорбция оставалась сниженной, особо не отличаясь от

двухнедельных данных. Не изменилась, по сравнению с данными аутоиммунных крыс, и степень протеинурии, хотя она была значительно больше контроля.

Спустя два месяца после иммунизации увеличились степень протеинурии (в 3,08 раза) и содержание креатинина в плазме крови ($93,47 \pm 4,52$ мкмоль/л), а наблюдаемая полиурия за первый час снизилось в два раза, а за второй и третий часы – в 1,7 раза, что, по сравнению с контролем, было обусловлено снижением клубочковой фильтрации, а при сопоставлении с данными, которые были получены в месячных опытах, снижение диуреза было еще значительней – в 2,4 раза. Введение дофамина аутоиммунным животным повысило у них диурез, сохранив последствие и на третьем часе в результате ускорения гломерулярной фильтрации, которая достигла контрольного уровня за второй и третий часы. Степень протеинурии и содержание креатинина в плазме крови не изменились.

Исследование объемной скорости почечного кровотока, способного оказывать влияние на клубочковую фильтрацию, показало, что она снизилась только через один месяц ($p < 0,05$) и еще сильнее через два ($p < 0,02$). Введение же дофамина статистически значимо ускорило почечный кровоток. То есть аутоиммунный нефрит вызывал торможение объемной скорости почечного кровотока, а введение дофамин, наоборот, ее ускорение, что, очевидно и способствовало повышению клубочковой фильтрации, которое отмечалось не только во время введения дофамина, но и сохранялось и в следующий час, что, очевидно, связано с тем, что эффекты, связанные с дофаминовыми рецепторами, обладают метаботропным действием. Диуретический эффект дофамина в условиях созданного нами экспериментального аутоиммунного поражения почек, очевидно обусловлен возможным сохранением в клубочковом аппарате D1-подобных дофаминовых рецепторов, способных через аденилатциклазу тормозить образование ангиотензина II, суживающего мезангиальные клетки, и вызывать деполяризацию подоцитов, что ускорят клубочковую фильтрацию и увеличит диурез.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

1. Однократное в/м введение половозрелым крысам линии Вистар глицерина в дозе 0,8 мл/100г вызывает острую почечную недостаточность с экссудативной гломерулопатией и дистрофическо-некротическими изменениями канальцев почек, протеинурию и снижение диуреза в

- результате угнетения почечного кровотока и скорости клубочковой фильтрации, повышает содержание креатинина в плазме крови. Ослабляет антиоксидантную защиту и усиливает перекисное окисление липидов.
2. Внутривбрюшинное введение крысам линии Вистар дофамина в дозе 2,5 мкг/кг/мин в течение одного часа повышает объём почечного кровотока, скорость клубочковой фильтрации и водный диурез, но не влияет на канальцевую реабсорбцию воды, содержание креатинина, мочевины и общего белка в плазме крови и их выделение с мочой. Дофамин уменьшает степень перекисидацию липидов и дольше сохраняет антиоксидантную активность ферментов. Введение на фоне острой почечной недостаточности дофамина уменьшает функциональные проявления патологии, но не оказывает влияние на морфологические изменения почек.
 3. Однократное подкожное ведение половозрелым крысам линии Вистар равнодолевой смеси гомогената коркового вещества почек и полного адьюванта Фрейнда (по 0,2 мл в подмышечные и паховые области, внутривбрюшинно) вызывает аутоиммунный нефрит Хеймана с протеинурией и гиперкреатининемией, торможением канальцевой реабсорбции воды и повышением водного диуреза, которое через два месяца сменяется снижением в результате уменьшения скорости клубочковой фильтрации вследствие ослабления почечного кровотока. Морфологически в почках наблюдается неравномерность сосудистой сети, разнокалиберность клубочков с лимфо- и лейкоцитарными инфильтратами, участки кровоизлияний, дистрофические изменения канальцев и скопления белковых масс в полости трубочек. Ослаблена чувствительность канальцевого аппарата почек к антидиуретическому гормону.
 4. Четырехкратное в течение одного часа внутривбрюшинное введение иммунизированным крысам дофамина в дозе 37.5 мкг/кг на фоне водной нагрузки ускоряет почечный кровоток и клубочковую фильтрацию, увеличивает диурез, что при аутоиммунном поражении почек, очевидно связано с сохранением в клубочковом аппарате D₁-подобных дофаминовых рецепторов, тормозящих образование ангиотензина II, суживающего мезангиальные клетки, а также деполяризацией подоцитов.