

Porter K. S. J. Surg. Res., 1980, 29, 471. 9. Rozga J. Hepatotrophic effect of portal blood Lund, 1986, 177. 10. Weinbren K., Stirling Z. A. Brit. J. Exp. path. 1972, 53, 54—57. 11. Scott J. F., Fraccastoro A. J. Histochem. Cytochem., 1956, 4, 1—6. 12. Бродский В. Я., Урываева И. В. Клеточная полипласидия. Пrolиферация и дифференцировка.—М.: Наука. 1981, 208. 13. Higgins G. M., Man F. C., Priestly J. T. Arch. Path. Lab., 1932, 141, 491. 14. Fisher B., Russ C., Updegraff H. Fisher E. R. Arch. Surg., 1954, 69, 263—274.

УДК 612.46:542.943:616—089.27:612.467.1

Э. Ф. БАРИНОВ, Э. В. БАРАБАДЗЕ, Е. Д. ЯКУБЕНКО

ЛОКАЛЬНЫЙ КРОВОТОК И ИНТЕНСИВНОСТЬ ПЕРЕКИСНОГО ОКИСЛЕНИЯ ЛИПИДОВ ПОЧКИ ПРИ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЙ ОККЛЮЗИИ МОЧЕТОЧНИКА И ПОСЛЕ ЕЕ УСТРАНЕНИЯ

Нарушение свободного пассажа мочи, связанное с непроходимостью мочеточника, предопределяет существенную дезинтеграцию ренальных функций в постокклюзионном периоде [16]. Важная роль в этом повреждении принадлежит изменению почечного кровотока [17]. Гемодинамические сдвиги способны индуцировать перекисное окисление липидов (ПОЛ) в тканях [3, 7]. Кроме этого, инфильтрация заблокированной почки активированными лейкоцитами [13]—источником свободных радикалов—также может обусловить «окислительный взрыв» в органе. Поэтому, при обструкции мочеточника одним из возможных факторов альтерации нефротелия и интерстициальных структур может явиться высокий уровень свободнорадикальных пропессов. Настоящее исследование проведено с целью экспериментального подтверждения высказанной гипотезы.

Материал и методы исследования. Объектом экспериментов служили 100 белых беспородных крыс обоего пола массой 200—250 г. Животные были распределены на две экспериментальные (по 40 крыс) и контрольную (20 крыс) группы. Все хирургические вмешательства осуществлялись под 1% внутривенным гексеналовым наркозом. В I группе после выполнения срединной лапаротомии проводилось лигирование левого мочеточника. Сроки окклюзии составили 12, 24 и 72 часа. Во II группе проводили исследования через 24, 48, 72 часа после устранения односторонней трехсуточной окклюзии мочеточника. Контролем служили ложнооперированные животные.

Во всех группах методом водородного клиренса [4] оценивали локальный кровоток в корковой и наружно-мозговой зонах почки. Параллельно проводили изучение содержания первичных и вторичных продуктов ПОЛ (диеновых конъюгатов, малонового диальдегида) в гомогенатах коркового вещества [8, 9]. Антиокислительную активность плазмы (АОА) исследовали с применением желточных липопр-

теидов [5]. В период окклюзии изучали динамику накопления в крови средних молекул [3]. Для электронной микроскопии использовали участки коркового и мозгового вещества, обработку материала проводили общепринятым методом. Ультратонкие срезы анализировали на электронном микроскопе «Tesla». Полученные результаты обрабатывали методом вариационной статистики на ЭВМ.

Результаты исследования и обсуждение. Изучение коркового кровотока выявило его снижение почти на 50% уже в первые 12 час окклюзии мочеточника. Отмечено увеличение содержания продуктов ПОЛ в почке, снижение АОА плазмы. На фоне развивающейся ишемии вследствие выключения дыхательной цепи митохондрий снижается образование АТФ [12]. Это закономерно приводит к торможению АТФ-зависимых катионных насосов и способствует избыточному накоплению Ca^{2+} в клетке, что во многом объясняет активацию фосфолипаз при окклюзии мочеточника [15]. Активация фосфолипаз ведет к высвобождению жирных кислот из фосфолипидов, что, наряду с угнетением бета-окисления, ведет к созданию значительных концентраций полиненасыщенных жирных кислот в клетке [12]. При блокаде дыхательной цепи в ее конечном звене в клетках появляется избыток восстановленных пиридиннуклеотидов—доноров электронов. В этих условиях возможно неполное восстановление кислорода, сопряженное с образованием его высокорепреактивных свободнорадикальных форм. На фоне избыточного количества свободных жирных кислот это обуславливает интенсификацию ПОЛ.

Измерение медуллярного кровотока, проведенное через 12 часов окклюзии мочеточника, указывает на повышение уровня гемодинамики. Это связано с повышением синтеза сосудорасширяющих простагландинов в мозговом веществе в ответ на повышение внутрилоханочного давления [14]. В данных условиях увеличение напряжения кислорода способно вызвать повышенное образование радикалов в ткани мозгового вещества.

Через 24 час окклюзии кровоток достоверно снижен как в коре, так и в наружной зоне мозгового вещества. Этому сопутствует высокий уровень содержания интермедиатов ПОЛ в ткани почки. Продолжает оставаться сниженной АОА плазмы. К концу первых суток обструкции мочеточника, наряду с ишемическим генезом, в поддержании высокого уровня ПОЛ, на наш взгляд, приобретает значение следующий фактор. Электронномикроскопический анализ установил, что через 18—24 час обструкции в капиллярах и интерстиции почек начинают накапливаться активированные клетки белой крови. Среди них преобладают макрофаги и лимфоциты. Они образуют множественные контакты с базальными мембранами сосудов, нефротелия, интерстициальными клетками мозгового вещества почек, в которых в форме липидных гранул аккумулированы значительные количества ненасыщенных жирных кислот. Известно, что активация клеток фагоцитарной системы сопровождается увеличением продукции активных форм кислорода.

Таблица 1

Динамика изменений локального кровотока и показателей ПОЛ в почках крыс при окклюзии мочеточника и после ее устранения

Группа животных	Окклюзия мочеточника			Постокклюзионный период			Л. жисоперированные крысы
	12 час	24 час	72 час	24 час	48 час	72 час	
Корковый кровоток, мл/мин на 10 г ткани	1,30± 0,12*	1,02± 0,09*	0,68± 0,06*	0,93± 0,05*	--	1,21± 0,08*	2,69± 0,16
Мозговой кровоток, мл/мин на 100 г ткани	1,00± 0,04*	0,45± 0,04*	0,35± 0,03*	0,54± 0,02*	--	0,68± 0,04	0,76± 0,04
Липиды конъюгаты, нмоль/г	45,82± 6,53**	50,40± 8,79**	15,05± 2,50	43,11± 7,93**	36,40± 5,91***	31,91± 4,75***	18,79± 2,44
Алипоновый диальдегид, нмоль/г	120,± 20,4***	110,4± 7,***	67,8± 10,6	186,8± 40,8***	192,2± 11,4*	117,0± 19,8***	62,8± 8,2
Антиокислительная активность плазмы, %	42,82± 8,54***	43,07± 7,0***	59,34± 6,87	28,74± 3,98*	42,18± 4,40*	47,09± 4,62**	70,05± 2,39
Средние молекулы, ед. опт. плотн.	0,367± 0,021***	0,557± 0,052**	0,7,8± 0,085**	--	--	--	0,304± 0,007

Примечание: *—достоверное отличие по сравнению с контролем ($P < 0,001$); **—достоверное отличие по сравнению с контролем ($P < 0,01$); ***—достоверное отличие по сравнению с контролем ($P < 0,05$).

катионных белков, метаболитов жирных кислот [6]. Поэтому, в условиях данной патологии весьма вероятной представляется инициация цепных реакций окисления за счет образования клеточных инфилтратов.

По мере прогрессирования окклюзии мочеточника отмечена тенденция к спаду интенсивности свободнорадикальных процессов. По истечению 3 суток окклюзии содержание малонового диальдегида, конъюгированных диенов в ткани почки, АОА плазмы не отличались от контроля. Это обстоятельство, на наш взгляд, связано с рядом факторов. Прогрессирующая ишемия ведет к снижению парциального давления кислорода в ткани. Это ограничивает образование его активных форм и существенным образом лимитирует свободнорадикальные процессы. Кроме этого, накопление среднемолекулярных пептидов—маркеров тканевого повреждения—неизбежно ведет к «тушению» перекисного окисления [10].

Эксперименты во II группе продемонстрировали вторичную активацию ПОЛ в почке при устранении суправезикального блока. Подобное явление возникает как следствие двух противоположных изменений кислородного режима в клетке. Если при ишемии активация ПОЛ возникает как результат накопления доноров электронов, то в условиях начинающейся нормализации кровотока, наряду с избытком восстановленных форм переносчиков, растет напряжение молекулярного кислорода—акцептора электронов. Сочетание этих двух условий приводит к максимальной интенсификации процессов свободнорадикального окисления. В первые сутки постокклюзионного периода наблюдается наиболее значимый прирост кровотока, чем в последующем. Этому сопутствует высокий уровень перекисей, ТБК-активных метаболитов в почке. Ранее проведенные исследования также показали, что реоксигенация характеризуется значительным накоплением вторичных продуктов ПОЛ и является фактором, наиболее эффективно разрушающим клеточные мембраны [11]. В дополнение к этому, при аноксии происходит накопление ионов двухвалентного железа [7], что в условиях реперфузии служит еще одним фактором активации ПОЛ. Реципрокность связей между изменениями кровотока и интенсивностью свободнорадикальных процессов предопределяется также тем, что первичные и вторичные продукты окисления способны модулировать вазоконстрикторные реакции [2]. Это может способствовать усугублению ишемии почки в период окклюзии мочеточника, препятствовать восстановлению адекватной гемодинамики в постокклюзионном периоде.

Результаты исследования убедительно свидетельствуют о значимой роли процессов свободнорадикального окисления липидов в патогенезе постокклюзионной нефропатии. Вышеизложенное позволяет предложить для фармакологической коррекции данного патологического состояния принципиально новый путь—антиоксидантную терапию.

ԵՐԻԿԱՄԻ ԼԻՊԻԴՆԵՐԻ ԳԵՐՕՔՍԻԴԱՑԻՆ ՕՔՍԻԴԱՑՄԱՆ ԻՆՏԵՆՍԻՎՈՒԹՅՈՒՆԸ
ԵՎ ԱՐՅԱՆ ՏԵՂԱՑԻՆ ՀՈՍՔԸ ՄԻՋԱՇՈՐԱՆԻ ՓՈՐՁԱՐԱՐԱԿԱՆ ԽՅԱՆՄԱՆ
ԺԱՄԱՆԱԿ ԵՎ ՆՐԱ ՎԵՐԱՑՈՒՄԻՑ ՀԵՏՈ

Ա մ փ ո փ ո ս մ

Երիկամի լիպիդների գերօքսիդային օքսիդացման ինտենսիվացումը վերմիզապարկային խցանման ժամանակ և նրա վերացումից հետո պայմանավորված է գլխավորապես օրգանում հեմոդինամիկ տեղաշարժերով և կարող է հանդես գալ կենսաթաղանթների փոփոխման գլխավոր ֆակտորներից մեկը:

E. F. Barinov, E. V. Barabadze, Ye. D. Yakoutenko

Local Blood Flow and Intensity of Lipids Peroxide Oxidation
of the Kidney at Experimental Occlusion of the Ureter
and After its Removal

S u m m a r y

The intensification of the renal lipids peroxide oxidation at supravescical block and after its removal is mostly connected with the hemodynamic shifts in the organ and can become one of the leading factors of biomembranes alteration.

Л И Т Е Р А Т У Р А

1. Биленко М. В., Тельпухов В. И., Чуракова Т. Д. и др. Бюлл. эксп. биол. и медицины, 1988, 105, 4, 394—397.
2. Биленко М. В., Чуракова Т. Д. Бюлл. эксп. биол. и медицины, 1982, 94, 7, 22—25.
3. Габриэлян Н. И., Лунатова В. И. Лаб. дело, 1984, 3, 138—140.
4. Ганич Ю. Я., Сучков В. В., Креер А. Х., Келлер М. Физiol. журн. СССР, 1984, 70, 1, 48—55.
5. Клебанов Г. И., Бабенкова И. В., Теселкин Ю. О. и др. Лаб. дело, 1988, 5, 59—62.
6. Клебанов Г. И., Владимиров Ю. А., Бенов Л. Ц. и др. Бюлл. эксп. биол. и медицины, 1988, 105, 6, 674—677.
7. Козлов А. В., Вдовин А. В., Азизова О. А. и др. Бюлл. эксп. биол. и медицины, 1987, 104, 8, 165—167.
8. Орехович В. Н. В кн.: «Современные методы в биохимии». М., 1977, 63—64.
9. Строгова Е. А., Макарова В. Г. В кн.: «Практикум по биологической химии», М., 1986, 213—214.
10. Фахрутдинов Р. Р., Юханова А. Ш. Вопросы мед. химии, 1986, 32, 4, 38—40.
11. Guarnuvert G., Flamigni F., Caldarere C. M. J. Moll. cell. Cardiol., 1980, 12, 8, 797—808.
12. Klarh S., Schwabaud S. J., Stokes T. J. Kidney Int., 1986, 29, 4, 80—89.
13. Lefkowitz J. B., Okegava T., De Schryver-Kecskemeti K. et al. Kidney Int., 1984, 26, 1, 10—17.
14. Morrison A., Moritz H., Needleran P. J. Biol. Chem., 1978, 253, 22, 8210—8212.
15. Taurenbaum J., Purkerson M., Klarh S. Amer. J. Physiology., 1983, 245, 2, 254—263.
16. Wilson D. R. Kidney Int., 1980, 18, 3, 281—292.
17. Yarger W. E., Griffith L. D. Amer. J. Physiology, 1974, 227, 4, 816—826.