

ности нейтрофилоцитах, некативных белков, снижение среднего цитохимического коэффициента, т.е. идет лабилизация лизосом, ферменты которых повреждают собственные белки клеток. Основу токсического действия кислородных радикалов составляет реакция супероксид-аниона с NO, результатом которой является пероксинитрит (Волин М.С., 1998). Пероксинитрит обладает гораздо большей реакционной способностью чем супероксид-анион и NO. Он участвует во многих химических реакциях, в том числе в усилении свободнорадикальных процессов, подавлении транспорта электронов в митохондриях и в окислении биологических тиолов. Снижается активность СОД, поскольку он является тиол-содержащим ферментом. Дисбаланс в системе ПОЛ – антиоксидантная система в клеточных мембранах при СД изменяет функциональные параметры мембран, в частности транспортных АТФаз. Поэтому наши данные показали снижение активности фермента Na, К-АТФазы в гомогенатах почечной ткани и в митохондриях и микросомах при экспериментальном СД. Выявлена прямая корреляционная взаимосвязь между концентрацией МДА и снижением активности Na, К-АТФазы при диабетической нефропатии. Выявляется нарушение активности каталазы и снижение активности СОД. Очевидно СОД, является тиол-содержащим ферментом, который окисляется активными формами кислорода. Применение комплексной корригирующей терапии с использованием антиоксидантов (витЕ, витС) у больных первого и второго типов с различной степенью диабетической нефропатии в течение трех недель способствует во всех исследуемых группах, снижению уровня гидроперекисей, МДА, повышению активности ферментов.

Данные по изучению микроциркуляции сосудов нижних конечностей у всех обследованных больных до течения выявляют нарушения периферического регионального кровообращения, о чем свидетельствуют данные лодыжечно-плечевого индекса ($1,5 \pm 0,9$ при норме 1,0). У большинства пациентов (55%) наблюдались сочетанные поражения магистральных и мелких сосудов. Магистральный тип кровообращения у всех обследованных больных был нарушен. Проведенные исследования показали высокую эффективность и быстроту наступления терапевтического действия на фоне лечения вулканической грязью «Тереклит».

Выводы:

1. У больных с декомпенсированной и субкомпенсированной формами СД отмечается нарушение функционального состояния почек, угнетение основных процессов мочеобразования
2. Химические продукты оксидатного стресса вызывают системное повреждение эндотелия сосудов нижних конечностей и нефрона, что выражается в нарушении проницаемости – протеинурии и снижении активности фермента Na, К-АТФазы
3. Выявлено нарушение микроциркуляции в сосудах нижних конечностей и положительная динамика на фоне лечения местными природными факторами.
4. Комплексная корригирующая терапия с применением антиоксидантов способствует снижению

уровня гидроперекисей, МДА и оказывает мембраностабилизирующее действие.

ИЗМЕНЕНИЯ ЭЛЕКТРОЛИТОВЫДЕЛИТЕЛЬНОЙ ФУНКЦИИ ПОЧЕК, ПРО - И АНТИОКСИДАНТНОЙ СИСТЕМ НА ФОНЕ ИНТОКСИКАЦИИ СУЛЬФАТОМ КАДМИЯ У КРЫС

Дзугкоева Ф.С., Дзодиева Л.Х.
*Северо-Осетинская Государственная
Медицинская Академия,
Владикавказ*

К настоящему времени накоплен значительный экспериментальный и клинический материал, свидетельствующий о важной роли ПОЛ в возникновении и развитии различных патологических состояний на фоне экологически неблагоприятных факторов. Известно, что в городах с развитой промышленностью и транспортом отмечается повышение в атмосфере ионов тяжелых металлов, в частности кадмия, который способен воздействовать на организм человека. Он оказывает мембрано-, ферменто-, генотоксическое действие, обладает сродством к клеточным мембранам таких органов как почки и печень. Накапливается в организме, особенно в митохондриях, лизосомах и ядре, вызывая их ультраструктурные изменения, вступает во многие химические реакции, основными из которых являются сульфгидрильные группы белков и ферментов; при блокировании SH-групп энзимы теряют каталитическую активность, вызывая нарушение процессов метаболизма, снижение энергообразования и функционального состояния клетки. Основным из патогенетических механизмов, индуцирующих нефротоксическое действие ионов тяжелых металлов является перекисное окисление липидов. Процесс перекисидации сопровождается деформацией мембранных липопротеиновых комплексов клеточных мембран, изменением физико - химических свойств и активности мембраносвязанных ферментов, в частности Na, К- АТФ-азы. Однако динамическое равновесие в здоровом организме поддерживается благодаря функционирующей АОС, поэтому интенсификация повреждающего фактора может происходить по двум причинам: под влиянием активных форм кислорода и угнетением антиокислительной системы клетки. Именно нарушение стационарного равновесия между этими двумя системами и способствует повреждению клеточных мембран. Наряду с приведенными данными литературы, следует отметить, что недостаточно изученным остается вопрос о патогенетической роли ПОЛ в развитии нарушений функциональной способности почек и активности мембранных ферментов, в частности Na, К- АТФ-азы, а также выраженность компенсаторной реакции клетки по активности АОС при нефропатии, вызванной кадмиевой интоксикацией.

Поэтому целью настоящей работы явилось изучение роли перекисного окисления липидов в нарушении электролито-выделительной функции почек при хронической кадмиевой интоксикации, вызванной подкожным введением сульфата кадмия в дозах

0,2 и 0,6 мг/кг веса животного в течение одного месяца.

Для реализации этой цели нами были проведены эксперименты на белых крысах самцах линии Вистар с хронической кадмиевой интоксикацией. Интоксикацию вызывали путем введения животным раствора сульфата кадмия подкожно в дозах 0,2 и 0,6 мг/кг веса животного в течение одного месяца. Исследовали 3-х и 6-часовой спонтанный диурез, экскрецию натрия и калия, концентрацию в крови и моче методом Яффе. Рассчитывали ультрафильтрацию, канальцевую реабсорбцию воды и электролитов по формулам Ю.В. Наточина (1974). Интенсивность ПОЛ в эритроцитах (универсального представителя тканевых клеток) оценивали по концентрации конечного продукта – малонового диальдегида (МДА) по методу Osacawa, 1980; активность Na, K- АТФ-азы в почечной ткани изучали по приросту неорганического фосфора в среде инкубации. Одновременно исследовали активность одного из ферментов антиокислительной системы (АОС) – каталазы спектрофотометрически методом М.А. Королюка и соавт., 1988. Анализ показал, что во всех исследуемых группах животных отмечается диуретическое и натрийуретическое действие, за счет угнетения скорости клубочковой фильтрации при одновременном снижении уровня канальцевой реабсорбции воды и натрия, что обеспечивает возрастание диуреза и натрийуреза. Закономерное и прогрессивное снижение, под воздействием введения соли кадмия, канальцевой реабсорбции воды, при неизменной скорости клубочковой фильтрации, в условиях спонтанного диуреза, возможно определяется избирательным воздействием кадмия на канальцевый аппарат почек. Кадмий максимально накапливается как в корковом, так и мозговом слоях почечной ткани ввиду способности кумулировать. Изменения экскреции электролитов в условиях спонтанного диуреза при введении разных доз сульфата кадмия носили односторонний характер, что выражалось в зависимом от дозы и способа введения, повышении экскреции кальция и натрия в разные сроки исследования. Это было обусловлено снижением их канальцевой реабсорбции. Экскреция калия, в условиях спонтанного диуреза, не изменялась в разные сроки исследования. Для выяснения механизма нарушения функционального состояния почек, нами исследовался процесс свободнорадикального окисления фосфолипидов клеточных мембран. Перекисное окисление липидов – широко распространенное явление, которое постоянно происходит в той или иной мере в мембране любой клетки. Субстратами ПОЛ являются полиеновые жирные кислоты, являющиеся составной частью цитоплазматической и внутриклеточной мембран. Все многообразие эффектов перекисного окисления липидов можно разбить на две группы. Первая – это эффекты, связанные непосредственно с окислением самих ненасыщенных жирных кислот липидов мембран, вторая – суммирует результаты взаимодействия продуктов перекисного окисления с белковыми и липидными молекулами. Вполне понятно, что избыточное окисление липидов приводит к резкому нарушению физико-химических свойств мембран. В качестве иницирующих факторов ПОЛ могут выступать раз-

личные активные формы кислорода: супероксиданион, гидроксильный радикал, синглетный кислород и перекись водорода. Быстрые цитотоксические эффекты гидроксильных радикалов связаны с их действием на липиды мембран. Образование липидных перекисей в мембранах сопровождается изменением их физико-химических свойств и клеточного метаболизма. Анализ наших данных показал, что при кадмиевой интоксикации наблюдается снижение содержания гемоглобина А и оксигемоглобина, нарастание содержания метгемоглобина, что влечет за собой нарушение кислород-транспортирующей функции почек и развитие гемической гипоксии. Соответственно в этих условиях идет усиленное образование активных форм кислорода, запускающие механизм ПОЛ. Эти изменения качественного состава фосфолипидов сопровождаются окислением SH-групп, содержащихся в транспортных белках, ингибированием мембраносвязанных ферментов, в частности Na, K-АТФ-азы и изменением окислительного фосфорилирования и энергообразования. Стационарное состояние ПОЛ поддерживается функционированием антиоксидантной системы, ограничивающей процессы перекисного окисления липидов. Различают ферментативную и неферментную системы антиоксидантной защиты организма. К ферментативной системе защиты относятся: супероксиддисмутаза, глутатион-пероксидаза, каталаза, глутатион-трансфераза, глутатион-редуктаза; к неферментной относятся аскорбиновая кислота, витамин А, витамин Е, глутатион и др. В экспериментах нами было выявлено активирование процессов ПОЛ в эритроцитах, что подтверждалось увеличением в них концентрации вторичного продукта ПОЛ – МДА с одновременным снижением восстановленного глутатиона и увеличением концентрации каталазы в эритроцитах у крыс с экспериментальной кадмиевой интоксикацией. Анализируя полученные данные, можно сказать следующее: происходит активация системы свободнорадикального окисления, о чем свидетельствует достоверное повышение концентрации МДА в мембранах эритроцитов во всех группах животных. Только при подкожном введении сульфата кадмия в дозе 0,2 мг/кг веса животного концентрация МДА равная $4,54 \pm 0,16$ нмоль/мл приближается к контрольным значениям. Подкожное введение дозы 0,6 мг/кг веса характеризуется достоверным повышением концентрации МДА. Так подкожное введение дозы 0,6 мг/кг веса вызывает повышение концентрации МДА с $4,54 \pm 0,16$ нмоль/мл до $5,57 \pm 0,23$ нмоль/мл. Таким образом, на фоне кадмиевой интоксикации, вызванной подкожным введением сульфата кадмия в дозе 0,6 мг/кг веса животного отмечается повышение активности ПОЛ в мембранах эритроцитов и в гомогенатах коркового и мозгового слоев почечной ткани, о чем свидетельствует повышение концентрации МДА. Анализ полученных данных в ходе эксперимента показал, что активация процессов свободнорадикального окисления сопровождается изменением состояния АОС организма, о чем свидетельствует повышение активности каталазы в сыворотке крови. Так при подкожном введении сульфата кадмия в дозе 0,2 мг/кг веса животного сроком 1 месяц приближается к показателям контроля: $225,56 \pm 29,06$ мкат/л. В отличие от этой группы у жи-

вотных с введением сульфата кадмия в дозе 0,6 мг/кг веса тела в течение одного месяца активность каталазы достоверно повышается: $432,9 \pm 40,53$ мкат/л, сравнительно с контролем $225,56 \pm 29,06$ мкат/л. Таким образом, наши данные показали, что в ответ на оксидативный стресс на фоне кадмиевой интоксикации у крыс отмечается повышение активности антиоксидантной системы т.е. увеличение активности каталазы в сыворотке крови у животных с кадмиевой интоксикацией (0,6 мг/кг тела) в течение одного месяца при подкожном введении. Таким образом на фоне хронической кадмиевой интоксикации нарушается кислород-транспортная функция крови, развивается гемическая гипоксия и образуются активные формы кислорода, которые индуцируют ПОЛ в мембранах эритроцитов, корковом и мозговом слоях почечной ткани. Изменяются физико-химические свойства мембран структур нефрона, что сопровождается нарушением водо-электролитно-выделительной функции почек.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Арчаков А. И. Микросомальное окисление. М.: Наука, 1975. - С. 328.
2. Владимиров Ю.А. Роль нарушений свойств липидного слоя мембран в развитии патологических процессов // Пат. физиология и экспериментальная терапия. - 1989. - №4. - С. 7-19.
3. Вельтищев Ю. Е., Ермолаев М. В., Анаенко А. А. Обмен веществ у детей. - М.: Медицина, 1983. - 463 с.
4. Наточин Ю.В. Основы физиологии почки. - Л.: Медицина, 1982. - 206 с.

СТРЕССОГЕННАЯ ПОТЕНЦИАЦИЯ ЭНДОГЕННОЙ ИНТОКСИКАЦИИ КАК ФИЗИОЛОГИЧЕСКАЯ ОСНОВА РАЗВИТИЯ СИСТЕМНОЙ ВОСПАЛИТЕЛЬНОЙ РЕАКЦИИ

Дугин С.Ф., Анищенко Н.В., Агаджанян З.С.,
Звягинцева М.А., Люкова Т.К., Чумаков В.Н.
*Институт экспериментальной кардиологии
ФГУ РКНПК Росздрава,
Москва*

Исследование роли эндогенной интоксикации (аутоинфекции) в этиологии различных заболеваний было одним из важнейших направлений научной школы Н.Н.Аничкова, который поставил задачи выяснения механизмов проникновения непатогенных микробов в организм и их роли в развитии различных заболеваний. В настоящее время вместо термина аутоинфекция более широко используется термин «бактериальная транслокация» (Berg, 1996), под которым понимается прохождение бактерий из кишечника во внутреннюю среду. В многочисленных исследованиях было показано, что бактериальная транслокация может лежать в основе развития полиорганной недостаточности и септических осложнений при различных шокогенных состояниях (Berg, 1996). В середине 90-х годов был выяснен и основной клеточный механизм бактериальной транслокации - трансцитоз бактерий специализированными М-клетками, выполняющими

функцию трансинтестинального антигенного транспорта (ТАТ, Neutra, Kraehenbuhl, 1993). Плохо изучены дальнейшие события – пути миграции бактерий и реакция на них организма в норме и патологии.

Целью данной работы была проверка гипотезы о роли бактериальной транслокации в развитии системной воспалительной реакции в ответ на различные умеренные стрессогенные воздействия у крыс.

Методы. Для оценки состояния ТАТ за полчаса до воздействия крысам внутривенно вводили флуоресцентные микросферы в дозе 1×10^9 частиц. В первой серии экспериментов животных подвергали иммобилизации, электрокожной стимуляции (40 В), холодовому ($+4^{\circ}\text{C}$) и водно – иммерсионному воздействию в течение 1 часа. Во второй серии экспериментов изучали влияние на ТАТ воспалительного стресса (на 7-й день после вызова адьювантного артрита). Через 24 часа крыс декапитировали, выделяли брыжеечные лимфатические узлы, селезенку, печень, почки и легкие. Ткани подвергали гидролизу. Содержание микросфер определяли флуориметрически и гистологически.

Результаты. Стрессогенные воздействия вызывали значительное увеличение трансинтестинальной транслокации микросфер в брыжеечные лимфатические узлы, печень, селезенку. Наибольший прирост был выявлен в печени. Кроме того, при электрокожном, холодном и водно - иммерсионном воздействии микросферы были выявлены в почках и легких. Содержание С – реактивного белка и ревматоидного фактора в плазме крови на следующий день в группе подвергшейся электрокожной стимуляции было увеличено в 8 и 6 раз по сравнению с контролем. У крыс с адьювантным артритом была выявлена выраженная активация механизма ТАТ – количество микросфер в печени у них было в 10 раз больше, чем у контрольных животных.

Выводы: умеренные стрессогенные воздействия вызывают выраженную активацию транспорта транслокации микросфер (бактерий) во внутреннюю среду, что приводит к активации ретикулоэндотелиальной системы с последующим развитием системной воспалительной реакции.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Berg, Trends Microbiol., 1996, 3 (4):149-154;
Neutra, Kraehenbuhl, J.Cell Sci.Suppl, 1993, 17:209-215.

СОВРЕМЕННЫЕ АСПЕКТЫ ЭНДОТОКСИКОЗА

Киселева Р.Е.

*Мордовский государственный университет
имени Н. П. Огарева,
Саранск*

Синдром эндогенной интоксикации относится к числу наиболее распространенных и наблюдается при самых различных патологических состояниях, поскольку его проявления, несмотря на различную этиологию, имеют общие патогенетические механизмы. Начиная с 1994 г. (Международный симпозиум, г. Санкт-Петербург), эндогенная интоксикация получи-