

К и е в с к и й  
ордена Трудового Красного Знамени медицинский институт  
им. акад. А. А. Богомольца

На правах рукописи

КАБАШНЮК Виталий Александрович

УДК 616.61-002:612.46

СОСТОЯНИЕ ПОЧЕЧНЫХ ФУНКЦИЙ В ДИНАМИКЕ  
НЕФРИТА МАЗУГИ

( экспериментальное исследование )

14.00.16 - патологическая физиология

А В Т О Р Е Ф Е Р А Т

диссертации на соискание ученой степени  
кандидата медицинских наук

Киев - 1984

Работа выполнена на кафедре патологической физиологии  
Черновицкого государственного медицинского института.

Научный руководитель - доктор медицинских наук,  
профессор Б.А.ПАХМУРНЫЙ

Официальные оппоненты - доктор биологических наук  
профессор Б.Е.ЕСИПЕНКО  
доктор медицинских наук  
Л.А.ПЫРИГ

Ведущая организация - Научно-исследовательский институт  
трансплантологии и искусственных  
органов МЗ СССР, Москва

Защита диссертации состоится 19. апреля 1984 г.  
в 13<sup>30</sup> час. на заседании специализированного совета Д.088.13.07  
при Киевском ордена Трудового Красного Знамени медицинском  
институте им. акад. А.А.Богомольца по адресу:  
252067, г.Киев, Брест-Литовский проспект, 82.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке Киевского  
ордена Трудового Красного Знамени медицинского института  
(г.Киев, ул. Зоологическая, 3).

Автореферат разослан 14. марта 1984г.

Ученый секретарь  
специализированного совета,

доцент

В.А.Михнев

## ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

**Актуальность проблемы.** Почки являются одним из основных регуляторов гомеостаза, обеспечивая постоянство объема и осмолярности вне- и внутриклеточной жидкости, участвуя в регуляции ионного и кислотно-основного равновесий /А.Г.Гинецинский, 1963; П.Д.Горизонтов, 1981; Weissberg, 1962/.

Гломерулонефрит является самым частым заболеванием почек в клинике внутренних болезней и самой частой причиной хронической почечной недостаточности /А.П.Пелешук, Л.А.Пыриг, 1983/. Поэтому одной из актуальных проблем клинической патофизиологии почек является изучение механизмов развития гломерулонефрита и его основных синдромов, сопровождающихся нарушениями водно-солевого обмена, патогенез которых имеет много спорных и неизученных сторон. Наряду с исследованиями деятельности почек у больных с почечной недостаточностью /Е.М.Тареев и соавт., 1974, 1983; С.И.Рябов и соавт., 1976/, имеются работы, отражающие отдельные стороны нарушений почечных функций при остром /А.Я.Ярошевский, Б.Б.Бондаренко, 1972; М.Я.Ратнер и соавт., 1977/ и хроническом компенсированном нефрите /М.Я.Ратнер и соавт., 1975, 1977, 1979/, свидетельствующие о задержке воды в организме, нарушениях способности почек к осмотическому концентрированию и разведению мочи. Вместе с тем, особенности клинического наблюдения, обусловленные как влиянием проводимого лечения на характер изменений деятельности почек так и невозможностью применения некоторых методов исследования, не позволяют в полной мере проследить динамику развития нарушений почечных функций.

Экспериментальных работ по изучению механизмов возникновения и прогрессирования изменений функций почек при гломерулонефрите сравнительно немного. Если данные литературы и затрагивают отдельные звенья регуляции водно-солевого баланса и кислотно-основного равновесия, то практически нет работ по систематическому изучению почечных функций в процессе становления и развития нефрита. Актуальность темы определяется еще и тем, что одновременное изучение осмо-, волюмо-, ионо- и кислоторегулирующей функций почек при нефрите позволяет сопоставить их между собой с целью выяснения возможной взаимосвязи выявленных нарушений.

**Цель и задачи исследования.** Целью работы явилось комплексное изучение осмо-, волюмо-, ионо- и кислоторегулирующей функций почек в динамике гломерулонефрита и их сравнительная характеристика. Учитывая также возможную роль внепочечных факторов в патогенезе нарушений водно-солевого обмена при нефрите, особое внимание было уделено сопостав-

лению выявленных изменений деятельности почек с показателями антидиуретической и натриуретической активности крови.

В соответствии с целью работы определены конкретные задачи:

1. Исследование системы осморегуляции в динамике экспериментального нефрита.
2. Изучение волюморегулирующей функции почек.
3. Исследование кислото- и ионорегулирующей функций почек.
4. Выяснение взаимосвязи между изменениями отдельных функций почек в различные сроки гломерулонефрита.

#### Основные положения, подлежащие защите

1. Система осморегуляции изменена уже в ранние сроки гломерулонефрита за счет эфферентного звена осморегулирующего рефлекса, хотя осмолярность внеклеточной жидкости находится в пределах физиологических границ.

2. Изменения волюморегулирующей функции при нефрите развивались не только в результате нарушения осморегулирующей деятельности почек, а и вследствие снижения натриуретической активности крови и чувствительности к ней почек.

3. Изменения осмо- и волюморегулирующей функций почек способствуют прогрессированию нарушений кислотно-основного гомеостаза и кислотовыделительных процессов в функционирующих нефронах, особенно при хроническом нефрите.

4. В динамике нефрита выявляются нарушения ионорегулирующей функции почек, которые, в определенной мере, не только потенцируют, но и обуславливают изменения осмо-, волюмо- и кислоторегулирующей функций почек.

Научная новизна. Научная новизна работы состоит в экспериментальном решении вопроса о взаимосвязи нарушений почечных процессов и функций при нефрите в сопоставлении с динамикой изменений показателей водно-солевого гомеостаза. Особенностью выполненной работы является комплексное и, по мере возможности, одновременное исследование показателей деятельности почек в динамике нефрита у одних и тех же животных. Для выявления скрытых изменений почечных функций, особенно в ранние сроки заболевания, применяли соответствующие нагрузочные пробы. В настоящей работе впервые дана оценка всех звеньев осморегулирующей и волюморегулирующей систем с момента становления нефрита и до формирования хронической почечной недостаточности. Новыми являются данные

о состоянии кислотовыделительной деятельности почек при нефрите в условиях увеличения объема внеклеточной жидкости, а также результаты, полученные при изучении натрийрегулирующей функции почек в условиях натриевой нагрузки. Сопоставление данных, характеризующих состояние различных почечных функций в динамике нефрита, позволило, в определенной мере, установить взаимосвязь выявленных изменений.

**Теоретическое и практическое значение работы.** Полученные результаты будут способствовать углублению наших знаний о возможных механизмах нарушений водно-солевого и кислотно-основного обменов в динамике нефрита. Выявленные сроки и характер изменений осмо-, волюмо-, ионо- и кислоторегулирующей функций почек помогут уточнить отдельные звенья патогенеза нарушений водно-солевого обмена при нефрите, что имеет, наряду с теоретическим, практическое значение, способствуя разработке комплексного патогенетического лечения этого заболевания. Сравнительная оценка состояния почечных функций необходима для совершенствования ранней и дифференциальной диагностики гломерулонефрита. Результаты исследования могут быть использованы в учебном процессе при изучении механизмов развития отечного и мочевого синдромов; а также процессов формирования хронической почечной недостаточности. Предложенные нами и использованные в данной работе методы определения антидиуретической и натриуретической активности плазмы крови могут найти применение как в эксперименте так и в клинических исследованиях.

**Апробация материалов диссертации.** Основные положения диссертации доложены и обсуждены на Всесоюзной конференции по клинической патофизиологии почек и водно-солевого обмена /Тула, 1979/, VI Всесоюзной конференции по физиологии почек и водно-солевого обмена /Новосибирск, 1981/, а также на итоговых научных конференциях Черновицкого медицинского института /1979-1983/, заседаниях общества патофизиологов и фармакологов г.Черновцы.

**Публикации.** По материалам диссертации опубликовано 8 работ, 5 из них в соавторстве, получено 4 удостоверения на рационализаторские предложения. В работах, выполненных совместно с сотрудниками Черновицкого медицинского института, нами проводилась физиологическая часть работы - воспроизведение нефрита Мазуги, изучение деятельности почек в условиях спонтанного диуреза и нагрузочных пробах у крыс в динамике нефрита, анализ и обработка данных.

**Объем и структура диссертации.** Диссертация состоит из введения, 6 глав, выводов, предложений для внедрения и указателя литературы.

Работа написана на русском языке, изложена на 201 странице машинописи, иллюстрирована 9 рисунками и 27 таблицами. Указатель литературы включает 359 работ, в том числе 239 отечественных и 120 иностранных авторов.

Материал и методы исследования. Эксперименты проведены на 472 белых беспородных крысах-самцах массой 115-160 г. Всего проведено 1332 опыта. Для приготовления почечного антигена использовали 177 крыс, для получения нефротоксической сыворотки - 69 кроликов.

Крыс содержали в индивидуальных обменных клетках на постоянном пищевом режиме со свободным доступом к воде.

Гломерулонефрит типа Мазуги воспроизводили по Rother, Sarge /1963/ двукратным введением кроличьей нефротоксической сыворотки внутрибрюшинно /6,0 мл на 1 кг массы/ с интервалом 24 часа.

Исследования проводили у крыс за 5-6 дней до и на 5, 15, 25, 45, 60 дни после введения нефротоксической сыворотки, у части животных на 120 день болезни. О наличии нефрита судили по данным гистологического исследования почек /окраска гематоксилин-эозином и по Джонсу-Мури/, по уровню креатинина и мочевины в плазме, остаточного азота в крови, по степени снижения клубочковой фильтрации и протеинурии.

Для характеристики осморегулирующей функции почек исследовали их деятельность при спонтанном мочеотделении - регистрировали потребление воды, диурез, концентрацию в моче и плазме осмотически активных веществ /ОАВ/, натрия, калия, креатинина; в условиях гипергидратации /водопроводную воду при  $T^{0}37^{\circ}\text{C}$  вводили зондом в желудок из расчета 50,0 мл на 1 кг массы/ с определением тех же показателей и концентрации в моче белка и мочевины; при депривации в течение 24 часов /сбор мочи через каждые 12 часов - I и II периоды сухоядения/. На основании полученных данных рассчитывали баланс воды в организме, фильтрацию по эндогенному креатинину, реабсорбцию воды, фильтрационный заряд, экскрецию и реабсорбцию ОАВ и натрия /при водных нагрузках транспорт в проксимальном отделе нефрона/, экскретируемую фракцию, осмотический клиренс, реабсорбцию "осмотически свободной" и "свободной от натрия" воды, индекс осмотического концентрирования мочи, концентрационный индекс эндогенного креатинина, в условиях гипергидратации - клиренс "осмотически свободной" и "свободной от натрия" воды /Ю.В.Наточин, 1974; О.Шюк, 1981/. О состоянии осмотического градиента в почках судили по содержанию натрия, мочевины и ОАВ в корковом, наружном и внутреннем мозговом веществе почек с расчетом градиента сопочек/корковое вещество для натрия, мочевины и ОАВ.

Для определения антидиуретической активности крови использовали метод *Jeffers et al.* /1942/, несколько изменив оригинальную методику. Тест-крысам вводили в желудок 12% раствор 95° этилового алкоголя из расчета 30,0 мл на 1 кг массы. Через 30 мин вводили еще 20,0 мл на 1 кг массы такого же раствора, после чего собирали мочу через каждые 10 мин. Если диурез в 3-х последовательных порциях не отличался более, чем на 0,1-0,2 мл, вводили в вену тестируемую плазму /3,0 мл на 1 кг массы/ и собирали мочу в течение 30 мин. Об антидиуретической активности тестируемой плазмы судили по степени снижения диуреза и повышению осмолярности мочи.

Чувствительность почек к АДГ определяли по антидиуретической реакции и осмолярности мочи в ответ на введение L8 -вазопрессина /0,5 ед. на 1 кг массы внутривенно/ в условиях гипергидратации /водная нагрузка из расчета 50,0 мл на 1 кг массы/.

О состоянии вольморегулирующей системы судили по динамике изменения содержания общей воды /исследовали методом высушивания тушек забитых крыс/, объемов внеклеточной и внутрисосудистой жидкости /определяли одновременно по тиоционату и синему Эванса/, объема межклеточной жидкости /рассчитывали по разности между содержанием внеклеточной и сосудистой жидкости/, и объема внутриклеточного сектора /по разности между содержанием общей и внеклеточной воды - Ю.И.Иванов, Е.Б.Берхин, 1972/. Одновременное определение объемов общего внеклеточного и сосудистого пространств и концентрации натрия, калия и OAB в плазме позволило рассчитать их общее содержание в этих секторах.

Для характеристики вольморегулирующей функции почек вызвали увеличение объема внеклеточной жидкости введением 0,145 М раствора NaCl внутривенно /30,0 мл на 1 кг массы/ по методу Ю.И.Иванова /1973/. В моче, собранной за 2 часа, определяли концентрацию и экскрецию натрия. О натриуретической способности почек судили также по динамике изменений клиренса натрия в условиях водных нагрузок /Ю.В. Наточин, 1974/.

О натриуретической активности крови в условиях спонтанного диуреза и при увеличении объема внеклеточной жидкости судили по натриуретической реакции, которую развивали тест-крысы в ответ на введение тестируемой плазмы /Ivanov, 1980/. Кроме того, определяли чувствительность почек при нефрите к плазме, обладающей натриуретической активностью. Для этого у здоровых крыс вызвали увеличение объема внеклеточной жидкости введением 0,145 М р-ра NaCl, через

20 мин брали кровь, отделяли плазму и вводили ее крысам в различные сроки нефрита /3,0 мл на I кг массы/ и отмечали изменение экскреции натрия.

Об ионорегулирующей функции почек судили по изменению экскреции натрия в ответ на введение 1,45 М р-ра NaCl /3,0 мл на I кг массы внутривенно/. Для подавления секреции АДГ в желудок вводили 25% р-р 95° этилового алкоголя /30,0 мл на I кг массы/. Через I час после нагрузки определяли также концентрацию натрия и калия в плазме и эритроцитах. В процессе исследования изучали также концентрацию хлоридов в плазме в сопоставлении с экскрецией их с мочой как в условиях спонтанного мочеотделения так и при нагрузках водой и 0,145 М раствором NaCl.

Исследование кислотовыделительной деятельности почек включало определение pH мочи, концентрации и экскреции титруемых кислот и аммиака при спонтанном мочеотделении, гипергидратации и нагрузках 0,145 М р-ром натрия хлорида.

Концентрацию креатинина в плазме определяли по Папперу, в моче по Фолину, остаточного азота крови по методу Раппопорта и Эйхгорна, мочевины - реакцией с диацетилмоноксимом, белка в моче сульфосалициловым методом по А.И.Михеевой и И.А.Богодаровой /1969/. Концентрацию натрия и калия в плазме, эритроцитах и в моче исследовали методом пламенной фотометрии, осмотически активных веществ термоэлектрическим методом на осмометре. Определение концентрации хлора производили реакцией с хлораниловокислой ртутью, титруемых кислот и аммиака титрометрическим методом с 0,1 н р-ром едкого натра /С.И.Рябов и соавт., 1979/.

Исследуемые показатели рассчитывали либо на I кг массы тела, либо на 100 мл клубочкового филтратата /М.Я.Ратнер, 1974/. Полученный цифровой материал подвергнут математическому анализу с определением стандартного отклонения от среднего значения, критерия Стьюдента, а также графически изображены доверительные границы /В.Ю.Урбах, 1975/.

### РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Введение нефротоксической сыворотки вызывало у крыс развитие гломерулонефрита, о чем свидетельствовали результаты гистологического исследования /увеличение и фрагментарность клубочков, утолщения, "пунктирность" базальных мембран капилляров клубочков, отек стромы, гидрорическая и белковая дистрофия эпителия канальцев/, а также ретенционная азотемия, протеинурия, отек. Обнаруженные в почках морфо-

логические изменения совпадают с данными литературы /В.В.Серов и соавт., 1983/. Одним из характерных признаков экспериментального нефрита у крысы было прогрессирующее по мере развития заболевания снижение массы действующих нефронов, проявляющееся в уменьшении скорости клубочковой фильтрации.

Суточная экскреция натрия отчетливо возрастала и лишь на 120 день уменьшалась, выделение осмотически активных веществ /ОАВ/ существенно не изменялось, калиурез увеличивался до 25 дня, а затем снижался. Нарушения экскреторной деятельности почек во многом были обусловлены изменением канальцевых процессов. Отмечено прогрессирующее снижение реабсорбции натрия и ОАВ.

Уже начиная с 10 по 45 день нефрита, отмечали стойкое снижение диуреза при неизменившемся уровне потребления воды. Поэтому относительный диурез уменьшался, а разность между количеством потребляемой воды и объемом выделенной мочи возрастала, свидетельствуя о задержке воды в организме. В уменьшении диуреза определяющее значение имело снижение фильтрации, поскольку при остром нефрите интенсивность реабсорбции воды не отличалась от таковой в контроле, а при хроническом даже отчетливо снижалась. Хотя диурез значительно уменьшался с 15 дня болезни, экскреция ОАВ не претерпевала существенных изменений во все сроки нефрита, вследствие повышения в моче концентрации ОАВ, в том числе натрия, калия, креатинина. Судя по значительному возрастанию экскретируемой фракции ОАВ /табл. I/, интенсивность их реабсорбции заметно снижалась, что согласуется с повышением осмотического клиренса. При остром нефрите отмечалось и увеличение транспорта "осмотически свободной" воды. При хроническом, хотя и отмечено снижение реабсорбции "осмотически свободной" воды, осмолярность мочи нарастала из-за угнетения транспорта ОАВ. При этом показатели концентрационного индекса эндогенного креатинина достоверно не отличались от контрольных величин. Однако, учитывая, что интенсивность реабсорбции "осмотически свободной" воды повышалась, возникло предположение, что неизменность величин концентрационного индекса креатинина обусловлена угнетением в проксимальном отделе реабсорбции воды, а значит и ОАВ. Это предположение согласуется с повышением осмотического концентрационного индекса при остром нефрите /табл. I/. При хроническом, когда реабсорбция "осмотически свободной" воды становилась меньше, отмечалась тенденция к снижению концентрационного индекса креатинина. Несмотря на ретенцию воды и снижение реабсорбции ОАВ, констатируется, хотя и нерезкое, но достоверное повышение осмолярности и концентрации

Таблица I

Динамика изменений показателей, характеризующих осморегулирующую деятельность почек в условиях спонтанного диуреза за 24 часа

Дни бо-лезни :	Кол-во опытов :	Экскретируемая фракция ОАВ в процентах :	Реабсорбция "осм. свободной" воды в мл·кг <sup>-1</sup> :	Концентрационный индекс эндогенного креатинина :	Осмотический концентрационный индекс :
Контроль	10	5,97±0,37	91,9±5,9	36,6±3,55	3,2±0,18
5	10	11,30±1,55 <sup>ж</sup>	144,7±20,9 <sup>ж</sup>	39,3±3,07	4,9±0,75 <sup>ж</sup>
15	14	11,57±1,01 <sup>ж</sup>	116,2±6,7 <sup>ж</sup>	42,0±2,99	4,2±0,45 <sup>ж</sup>
45	11	15,52±1,15 <sup>ж</sup>	65,2±8,6 <sup>ж</sup>	31,4±4,36	4,3±0,36 <sup>ж</sup>
60	21	14,36±0,82 <sup>ж</sup>	85,8±5,6	31,1±1,67	3,1±0,14

ж/ Изменения статистически достоверны по сравнению с контролем

натрия в плазме крови. Так, если в контроле осмолярность плазмы составляла 291,34±1,53 мосм·л<sup>-1</sup>, а концентрация натрия 138,64±0,94 ммоль·л<sup>-1</sup>, то на 15 день, соответственно 303,81±2,47 мосм·л<sup>-1</sup> и 144,77±1,44 ммоль·л<sup>-1</sup>, а на 45 - 301,02±3,50 мосм·л<sup>-1</sup> и 144,62±1,62 ммоль·л<sup>-1</sup>.

При изучении способности почек к осмотическому разведению мочи оказалось, что осмолярность мочи, собранной как за 1-й так и за 2-й часы после водной нагрузки, возрастала, особенно при хроническом нефрите. На 15 день наблюдали повышение диуреза, обусловленное угнетением реабсорбции воды. При хроническом нефрите, несмотря на уменьшение реабсорбции воды, диурез уменьшался вследствие резкого снижения фильтрации. Расчетами на 100 мл фильтрата обнаружено увеличение экскреции ОАВ, натрия, воды и мочевины во все сроки заболевания, что свидетельствует об угнетении их реабсорбции в функционирующих нефронах /табл.2/. Учитывая, что при водных нагрузках реабсорбция воды осуществляется только в проксимальном отделе /Smith, 1956/, можно полагать, что уменьшение ее транспорта при нефрите происходило в этой части нефрона, на что указывает снижение индекса концентрирования эндогенного креатинина. Выявлено отчетливое снижение реабсорбции ОАВ и натрия в проксимальном отделе и возрастание их транспорта в дистальном отделе функционирующих нефронов /табл.2/. Дополнительным фактом, свидетельствующим о повышении реабсорбции ОАВ и натрия в дистальном отделе, явилось увеличение очищения от "осмотически свободной" и "свободной от натрия" воды.

Таблица 2

Динамика изменений осмотического клиренса, реабсорбции в проксимальном и дистальном отделах и экскреции осмотически активных веществ /ОАВ/, диуреза и экскреции натрия на 100 мл · фильтраата за I-й час после водной нагрузки

Дни болез- ни	Число : опы- : тов	Осмотический : клиренс : : в мл	Диурез : : в мл	Экскреция : натрия : : в мкмоль	Экскреция : осмотически : активных : веществ : в мосм	Реабсорбция ОАВ	
						в проксималь- : ном отделе : в мосм	в дистальном : отделе : в мосм
Конт- роль	12	8,7 $\pm$ 0,4	13,7 $\pm$ 1,2	11,18 $\pm$ 1,53	1,80 $\pm$ 0,09	25,36 $\pm$ 0,28	2,03 $\pm$ 0,20
5	10	8,5 $\pm$ 0,6	22,8 $\pm$ 0,9 p/ 0,001	20,25 $\pm$ 2,39 p/ 0,01	2,37 $\pm$ 0,16 p/ 0,01	23,76 $\pm$ 0,35 p = 0,01	3,74 $\pm$ 0,31 p/0,001
15	9	10,8 $\pm$ 0,5 p/ 0,01	19,7 $\pm$ 2,8	20,92 $\pm$ 3,10 p/ 0,02	2,75 $\pm$ 0,13 p/ 0,001	23,75 $\pm$ 0,51 p/ 0,02	3,30 $\pm$ 0,54 p/ 0,05
25	7	11,2 $\pm$ 0,4 p/ 0,001	18,9 $\pm$ 2,6	17,46 $\pm$ 1,64 p/ 0,02	2,43 $\pm$ 0,15 p/ 0,01	25,30 $\pm$ 1,13	3,14 $\pm$ 0,48 p/ 0,05
45	7	11,3 $\pm$ 0,8 p/ 0,02	24,6 $\pm$ 3,8 p/ 0,02	24,45 $\pm$ 1,50 p/ 0,001	3,76 $\pm$ 0,32 p/ 0,001	22,50 $\pm$ 0,82 p/ 0,01	4,22 $\pm$ 1,13
60	12	10,1 $\pm$ 0,6	21,8 $\pm$ 2,3 p/ 0,02	30,47 $\pm$ 2,57 p/ 0,001	3,24 $\pm$ 0,20 p/ 0,001	20,11 $\pm$ 0,72 p/ 0,001	4,35 $\pm$ 0,63 p/ 0,001

Изучение способности почек к максимальному концентрированию мочи, проведенное в условиях депривации, выявило снижение осмолярности мочи и индекса осмотического концентрирования в динамике нефрита. Если в I периоде сухоядения контрольные показатели осмолярности мочи и концентрационного индекса эндогенного креатинина составляли  $1444,9 \pm 134,9$  мосм·л<sup>-1</sup> и  $121,31 \pm 10,55$ , то на 45 день соответственно  $566,2 \pm 138,8$  мосм·л<sup>-1</sup> /р< 0,001/ и  $49,67 \pm 14,0$  /р< 0,01/. Концентрационный индекс эндогенного креатинина снижался во все сроки наблюдения и в I и во II периодах сухоядения, что указывает на снижение интенсивности реабсорбции воды. Снижение реабсорбции воды особенно было выраженным при хроническом нефрите, когда на фоне падения фильтрации развивалось увеличение диуреза. Реабсорбция ОАВ в действующих нефронах либо не изменялась, либо снижалась. Следовательно, нарушение способности почек к максимальному осмотическому концентрированию мочи обусловлено угнетением реабсорбции воды в дистальном отделе нефрона.

Принимая во внимание важную роль в процессах реабсорбции противоточно-множительной системы, изучили содержание основных компонентов осмотического градиента почек - натрия, мочевины и ОАВ. Констатируется, что в условиях гипергидратации, хотя и обнаружено снижение мочевинового градиента, осмотический градиент существенно не изменялся, что указывает на сохранение условий для функционирования противоточно-множительной системы и реабсорбции ОАВ и воды по градиенту осмолярности в петле Генле.

С целью выяснения возможных механизмов усиления транспорта "осмотически свободной" воды при нефрите исследовали антидиуретическую активность крови. Найдено, что в условиях спонтанного диуреза, судя по более резкому антидиурезу и - или более значительному повышению осмолярности мочи у тест-животных, антидиуретическая активность крови крыс с нефритом достоверно выше во все сроки заболевания. Сопоставляя эти данные с показателями осмолярности крови, можно заключить, что повышение концентрации ОАВ и натрия в плазме стимулирует продукцию АДГ. Последний активизирует реабсорбцию воды в дистальных канальцах, чем препятствует развитию гиперосмолярности крови; к тому же АДГ, возможно, увеличивает экскрецию натрия и ОАВ /Б.А.Пахмурный, 1969; Я.Д.Финкинштейн, 1978/. В условиях депривации также выявлено значительное повышение антидиуретической активности крови при нефрите, однако, в этих условиях не происходило "должного" увеличения реабсорбции "осмотически свободной" воды. В связи с этим определяли

чувствительность почек к  $1\beta$ -вазопрессину. При остром нефрите, судя по развитию антидиуреза и повышению осмолярности мочи, чувствительность почек к АДГ сохранена. При хроническом - введение вазопрессина не вызывает должной антидиуретической реакции, что указывает на снижение чувствительности почек к влияниям АДГ.

Суммируя результаты исследований осморегулирующей функции почек в условиях спонтанного мочеотделения, гипергидратации и депривации, можно заключить, что почки при нефрите, несмотря на прогрессирующее уменьшение функционирующей паренхимы, сохраняют способность поддерживать осмотическое давление крови в физиологических границах /отмечено нерезкое повышение осмолярности и концентрации натрия в плазме/. При изучении способности почек к осмотическому концентрированию мочи выявлено ее нарушение во все сроки нефрита в условиях депривации, а при спонтанном мочеотделении - лишь при хроническом нефрите /45-60 дни/, когда масса функционирующих нефронов уменьшена вдвое и более. Нарушение способности почек к разведению мочи обнаруживается в условиях водного диуреза уже в стадии острого нефрита и усиливается при хроническом нефрите.

Принимая во внимание данные о повышении антидиуретической активности крови при нефрите в сочетании со снижением чувствительности почек к АДГ, можно полагать, что афферентное и центральное звенья системы осморегуляции не претерпевают серьезных изменений. Учитывая, что почки при этом теряют способность к максимальному концентрированию и разведению мочи, в динамике нефрита существенно нарушается эфферентное звено.

Снижение способности почек к осмотическому концентрированию мочи в сочетании с нормальными показателями осмолярности плазмы позволило предположить развитие внеклеточной гипергидратации. И действительно, обнаружено увеличение содержания общей воды в организме за счет внеклеточного сектора наряду со снижением сухой массы относительно должных ее величин /табл.3/.

Уже с 5 дня гломерулонефрита отмечали увеличение объема циркулирующей плазмы и крови /учитывая показатель гематокрита/.

Выявлено, что одним из факторов, предрасполагающим к развитию внеклеточной гипергидратации, является увеличение общего содержания ОАВ, в том числе и натрия, во внеклеточном пространстве /в контроле содержание ОАВ составляло  $9,7 \pm 0,23$  мосм, а на 15 день, например,  $12,8 \pm 0,24$  мосм,  $p < 0,001$ ; натрия соответственно -  $4,6 \pm 0,11$  ммоль и  $6,1 \pm 0,12$  ммоль,  $p < 0,001$ /.

Таблица 3

Динамика изменений общей воды, объемов внеклеточной жидкости /ОВЖ/ и циркулирующей плазмы /ОЦП/ у крыс при нефрите

Дни : болезни :	Общая вода :		ОВЖ :		ОЦП :	
	/г/	: в процен- : так к массе	/мл/	: в процен- : так к мас- : се	/мл/	: в процентах : к массе
Конт- роль	84,4±0,6	69,6±0,5	33,3±0,8	27,5±0,7	6,4±0,1	5,3±0,1
5	89,0±2,3	72,7±1,9	41,2±0,9 <sup>ж</sup>	33,6±0,7 <sup>ж</sup>	7,4±0,4 <sup>ж</sup>	6,0±0,3 <sup>ж</sup>
15	93,2±1,8 <sup>ж</sup>	73,7±1,0 <sup>ж</sup>	42,0±0,8 <sup>ж</sup>	33,2±0,6 <sup>ж</sup>	8,6±0,2 <sup>ж</sup>	6,8±0,1 <sup>ж</sup>
45	102,6±4,5 <sup>ж</sup>	73,3±0,8 <sup>ж</sup>	39,8±1,4 <sup>ж</sup>	28,4±0,2	8,4±0,4 <sup>ж</sup>	6,0±0,1 <sup>ж</sup>
60	108,9±4,2 <sup>ж</sup>	74,4±0,3 <sup>ж</sup>	40,7±1,2 <sup>ж</sup>	27,8±0,3	8,8±0,3 <sup>ж</sup>	6,0±0,2 <sup>ж</sup>

ж/ Изменения статистически достоверны относительно величин у здоровых крыс.

Для получения дополнительных сведений о состоянии объемной регуляции при нефрите провели ряд исследований, позволяющих охарактеризовать отдельные звенья волморегулирующей системы.

Исследование натриуретической активности крови /НУА/ при спонтанном мочеотделении показало, что имеющаяся при нефрите гиперволемиа не приводит к увеличению НУА плазмы. Лишь при дополнительном увеличении объема внеклеточной жидкости 0,145 М р-ром натрия хлорида выявлено повышение НУА плазмы как при остром так и хроническом нефрите. Это позволило предположить, что при нефрите в условиях спонтанного мочеотделения снижается чувствительность афферентного звена волморегулирующей системы.

Однако, изучение экскреции натрия в условиях внутривенного введения 0,145 М р-ра NaCl свидетельствует о том, что способность почек к развитию натриуреза при остром нефрите сохранена, а при хроническом /45 день/ снижена /табл.4/.

Наряду с этим, введение плазмы, обладающей НУА, не вызвало у крыс с нефритом должного прироста натриуреза, что указывает и на снижение реактивности почек при нефрите к натриуретическим стимулам.

Тесная взаимосвязь между состоянием водно-солевого баланса и кислотно-основного равновесия общеизвестна. Однако, соотношение изменений осмо-, волномо- и кислоторегулирующей функций почек при нефрите

Таблица 4

Динамика изменений экскреции натрия до и после увеличения объема внеклеточной жидкости /ОВЖ/ 0,145 М р-ром NaCl при экспериментальном нефрите

Дни	Кол-во опытов	Экскреция натрия до увеличения ОВЖ	Экскреция натрия после увеличения ОВЖ	Степень увеличения экскреции натрия в процентах
ни :	:	:/контроль/ в мкмоль	ОВЖ в мкмоль	:
Здоровые	32	5,1±0,52	21,3±1,60	414,6±31,4
5	15	13,4±1,87 <sup>ж</sup>	85,4±12,51 <sup>ж</sup>	638,3±93,1 <sup>ж</sup>
15	10	9,5±1,05 <sup>ж</sup>	32,2±2,30 <sup>ж</sup>	340,4±24,2
25	10	8,6±1,35 <sup>ж</sup>	42,6±3,60 <sup>ж</sup>	496,3±10,0 <sup>ж</sup>
45	6	4,8±0,76	12,9±2,91 <sup>ж</sup>	267,7±60,6 <sup>ж</sup>
60	6	3,4±0,61 <sup>ж</sup>	12,1±2,40 <sup>ж</sup>	355,1±60,6

ж/ Изменения статистически достоверны относительно величин у здоровых крыс.

имеет много неизученных аспектов. В связи с этим исследовали ионо- и кислотовыделительную деятельность почек в динамике нефрита в условиях спонтанного мочеотделения и при нагрузках.

Несмотря на уменьшение массы действующих нефронов, при спонтанном мочеотделении выделение свободных ионов водорода и титруемых кислот достоверно возрастало с 5 по 45 дни нефрита, хотя экскреция аммиака во все сроки была достоверно снижена относительно контроля. Однако, применение нагрузок, /водной и особенно 0,145 М р-ром NaCl / выявило уменьшение ацидогенеза уже в стадии острого нефрита, проявляющееся в снижении секреции свободных ионов водорода, экскреции титруемых кислот и более резком угнетении аммонийногенеза /табл.5/.

Наряду с отчетливыми изменениями объема внеклеточного сектора и увеличением общего содержания в нем осмотически активных веществ, сочетающихся с нарушениями экскреторной деятельности почек, при нефрите констатированы признаки нарушения ионного состава внеклеточной жидкости: выраженная гиперкалиемия с возрастанием концентрации натрия и хлоридов в плазме.

Изучение натрийрегулирующей функции почек в условиях внутривенного введения 1,45 М раствора NaCl показало, что при остром нефрите почки реагируют снижением диуреза без развития натриуретической реакции. При хроническом нефрите экскреция натрия возрастала при от-

Таблица 5

Кислотовыделительная деятельность почек в условиях  
внутривенного введения 0,145 М р-ра NaCl

Дни : болезни :	Кол-во : опытов :	Э к с к р е ц и я	
		титруемых кислот : в мкмоль·кг <sup>-1</sup>	аммиака : в мкмоль·кг <sup>-1</sup>
Контроль	10	1163,0±74,1	614,1±42,3
5	13	1104,3±116,4	532,1±55,2
15	10	450,1±44,2 <sup>ж</sup>	185,2±16,5 <sup>ж</sup>
45	6	935,1±135,2	203,9±21,7 <sup>ж</sup>
60	6	561,0±30,1 <sup>ж</sup>	331,6±32,1 <sup>ж</sup>

ж/ Изменения статистически достоверны относительно контроля.

сутствии антидиуретической реакции. В крови, взятой у крыс с острым нефритом через час после нагрузки, наблюдали лишь тенденцию к гипернатриемии при нормальной концентрации натрия в эритроцитах, а при хроническом - развивалась гипернатриемия с резким возрастанием концентрации натрия в эритроцитах.

Эти данные позволяют заключить, что натрийрегулирующая функция почек при остром нефрите нарушена, несмотря на отсутствие выраженной гипернатриемии. Последнее обусловлено разведением натрия вследствие снижения диуреза. При хроническом нефрите, судя по увеличению концентрации натрия в плазме, нарушения натрийрегулирующей функции почек становятся более значительными.

Таким образом, в процессе развития экспериментального нефрита возникают и прогрессируют нарушения отдельных параметров гидро-ионного равновесия. Констатированы увеличение общего содержания осмотически активных веществ, в том числе и натрия, во внеклеточной жидкости, гиперкалиемия, гиперхлоремия, гипертонемия с расширением интерстициального сектора. Учитывая, что от содержания во внеклеточной жидкости основных ионов и OAB зависит ряд жизненно важных констант - осмолярность, кислотность, объем отдельных водных секторов, а также принимая во внимание исключительную роль почек в обмене основных электролитов, большой интерес представляло сопоставление в динамике нефрита изменений осмо-, осмо-, кислото- и ионорегулирующей функций почек.

В стадии острого нефрита обнаружено нарушение способности по-

чек к осмотическому концентрированию и разведению мочи в сочетании с увеличением содержания в крови ОАВ и повышением антидиуретической активности. Вместе с тем, судя по отсутствию резких изменений осмолярности внеклеточной жидкости на фоне падения реабсорбции ОАВ в проксимальном отделе нефрона и повышения транспорта "осмотически свободной" воды, следовало заключить, что осморегулирующая функция почек в этой стадии нефрита изменяется мало. Лишь при гипергидратации и депривации выявляется снижение адаптационных возможностей почек. Компенсаторное усиление реабсорбции "осмотически свободной" воды в сочетании с внутриклеточной дегидратацией, направленные на сохранение изоосмолярности внеклеточной жидкости, обуславливают развитие гиперволемии, диктуют необходимость активации волюморегулирующей функции почек. И действительно, уже в стадии острого нефрита констатирован отчетливый натриурез. Однако, чувствительность афферентного звена волюморегулирующей системы была несколько сниженной. Лишь дополнительное увеличение ОВЖ в условиях острого опыта вызывало повышение натриуретической активности крови. Эти данные, а также наличие гипореактивности почек при нефрите к плазме, обладающей натриуретической активностью, указывают на то, что гиперволемия является результатом не только нарушений осморегулирующей функции почек, а и повреждения системы волюморегуляции.

С первых дней нефрита отмечены гиперкалиемия, гиперхлоремия, которые характерны для развития ацидоза. Изменения кислотно-основного гомеостаза во многом зависели от снижения интенсивности ацидогенеза в почках, в частности аммионогенеза. Повышение экскреции натрия с мочой, которое можно расценивать как компенсаторную реакцию на гиперволемию, явилось одновременно фактором, затрудняющим выведение кислот почками. По данным литературы, рН крови при остром нефрите не претерпевает существенных изменений, что обусловлено "деятельностью" буферных систем вне- и внутриклеточной жидкости. Известно, что участие белков в выравнивании рН, влечет изменение их гидрофильных свойств, усугубляя нарушения постоянства объема.

При хроническом нефрите способность почек к концентрированию мочи нарушалась даже в условиях спонтанного мочеотделения, антидиуретическая активность крови возрастала еще больше, однако, чувствительность почек к АДГ значительно снижалась. Общее содержание ОАВ во внеклеточном секторе увеличивалось. Это сопровождалось увеличением объема внеклеточной жидкости. В условиях острого увеличения ОВЖ зна-

чительно повышалась натриуретическая активность крови. Вместе с тем, в эти сроки нефрита чувствительность почек к натриуретическим стимулам снижалась. Эти изменения сопровождались уменьшением выведения с мочой кислых валентностей, в основном, за счет угнетения аммионогенеза. При исследовании натрийрегулирующей функции почек констатированы гипернатриемия с увеличением концентрации натрия в эритроцитах, что способствовало ретенции воды в организме.

Нарушения осмо-, волюмо-, кислото- и ионорегулирующей функций почек были обусловлены не только снижением массы функционирующей паренхимы, но и изменением деятельности отдельных нефронов. Механизмы выявленных при нефрите стереотипных для разных ситуаций особенностей функционирования действующих нефронов окончательно не выяснены. В трактовке полученных фактов, опираясь на данные литературы / de Wardener, 1970/, можно допустить, что увеличение реабсорбции в дистальном отделе функционирующих нефронов срабатывает при повышенной, вследствие угнетения проксимальной реабсорбции, доставке объема фильтра в дистальные канальцы; биологическая сущность этой реакции - в предотвращении возможных потерь солей и воды из организма.

## ВЫВОДЫ

1. В динамике экспериментального нефрита у крыс установлено прогрессирующее нарушение осмо-, волюмо-, ионо- и кислоторегулирующей функций почек за счет как снижения массы фильтрующей паренхимы так и изменения канальцевых процессов.

2. При нефрите констатировано увеличение общего содержания в крови осмотически активных веществ, в том числе и натрия, с тенденцией к повышению осмолярности плазмы и концентрации в ней натрия и хлора, а также гиперкалиемия. Как в стадии острого так и хронического нефрита обнаружено увеличение содержания общей воды, преимущественно за счет внеклеточного сектора.

3. Нарушения способности почек к осмотическому разведению и максимальному концентрированию мочи выявлялись уже в стадии острого нефрита при использовании нагрузочных проб, а при хроническом нефрите изменения концентрационной способности почек наблюдались и в условиях спонтанного диуреза.

4. Особенностью осморегулирующей деятельности функционирующих при нефрите нефронов являлось уменьшение реабсорбции осмотически активных веществ в проксимальном отделе и увеличение транспорта осмо-

тически активных веществ и воды в дистальном отделе нефрона на фоне повышения антидиуретической активности плазмы крови.

5. Как в стадии острого так и хронического нефрита выявлены изменения волюмрегулирующей функции почек, которые характеризовались недостаточной натриуретической активностью крови и снижением чувствительности почек к натриуретическим стимулам.

6. Увеличение объема внеклеточной жидкости у крыс с нефритом в условиях острого опыта приводило к натриурезу на фоне повышения натриуретической активности плазмы крови лишь при остром нефрите. В стадии хронического нефрита, хотя натриуретическая активность крови существенно возрастала, экскреция натрия с мочой значительно снижалась.

7. При остром нефрите кислотовыделительная деятельность почек в условиях спонтанного диуреза возрастала за счет увеличения экскреции с мочой активных ионов водорода и титруемых кислот. В стадии хронического нефрита ацидогенез, в особенности аммионогенез, в почках угнетался. При нагрузках нарушения кислотовыделительной функции почек отчетливо выявлялись и при остром нефрите.

8. Активация натриевых рецепторов в стадии острого нефрита приводила к менее выраженному, чем у здоровых крыс, натриурезу без изменений концентрации натрия в плазме. В стадии хронического нефрита нагрузка натрием вызывала увеличение экскреции натрия с мочой на фоне гипернатриемии и увеличения уровня этого электролита в эритроцитах.

9. Сопоставление изменений осмо-, волюмо-, ионо- и кислоторегулирующих функций почек при экспериментальном нефрите свидетельствует о том, что уже в ранние сроки болезни нарушаются процессы ионной и объемной регуляции в сочетании с некоторой активацией осмо- и кислоторегулирующих функций. По мере прогрессирования патологического процесса значительно повреждается как способность нефронов к ацидогенезу так и осмотическому концентрированию мочи.

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ  
ДИССЕРТАЦИИ

1. Особенности осморегулирующей деятельности почек у крыс при экспериментальном нефрите /в соавт. с А.И.Гоженко/. - Матер. У Всес. конф. по физиологии почек и водно-солевого обмена. - Л., 1978, с.19-20.
2. Реакция почек на волюмостимуляцию при остром гломерулонефрите. - В кн.: Клиническая патофизиология почек и водно-солевого обмена. /Под ред. В.И.Шумакова: Тез. докл. Всес. конф. / 6-7 декабря 1979 г., Тула/. - М., 1979, с.145.
3. О роли нарушений волюморегуляции в патогенезе расстройств гемодинамики при гломерулонефрите /в соавт. с А.И.Гоженко/. - В кн.: Нервные и гуморальные механизмы возникновения основных заболеваний сердечно-сосудистой системы: Тез. докл. научной конф. Укр. респ. об-ва патофизиологов. - Полтава, 1979, с.38.
4. Адаптационно-компенсаторные изменения энергетического обмена и почечных процессов при нефрите Мазуги /в соавт. с Б.А.Пахмурным, А.И.Гоженко, Г.И.Кокощуком, Т.В.Стрикаленко/. Матер. XIII съезда Всес. физиол. об-ва им. И.П.Павлова, посв. 150-летию со дня рождения И.М.Сеченова /Алма-Ата, 1979/. - Л.: Наука, 1979, т. I, с.364.
5. Функционально-биохимические и иммуноморфологические параллели в динамике нефрита Мазуги /в соавт. с Б.А.Пахмурным, А.И.Гоженко, Г.И.Кокощуком, Т.В.Стрикаленко/. Матер. II Всес. съезда нефрологов /16-21 нояб. 1980 г., Баку/. М.-Л., 1980, с.121.
6. Динамика изменений волюмо- и ионорегулирующих функций почек при нефрите Мазуги. - Матер. VI Всес. конф. по физиологии почек и водно-солевого обмена /15-17 сентяб. 1981 г./. - Новосибирск, 1981, с.121.
7. Кислотовыделительная функция почек в динамике экспериментального нефрита у крыс. - Матер. III Респ. конф. молодых ученых-медиков по актуальным вопросам кардиологии, иммунологии, общей и неотложной хирургии: Тез. докл. - Черновцы, 1981, с.234.
8. Реабсорбция натрия и энергетический обмен в поврежденной почке /в соавт. с А.И.Гоженко, Б.А.Пахмурным, В.П.Пишаком, Н.В.Черновской/. - В кн.: Повреждение и регуляторные процессы организма: Тез. докл. III Всес. съезда патофизиологов /16-19 нояб. 1982 г., Тбилиси/. - М., 1982, с.12-13.