## Для заказа доставки данной работы воспользуйтесь поиском на сайте по ссылке: <http://www.mydisser.com/search.html>

МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ’Я УКРАЇНИ

ДОНЕЦЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ

ім. М. Горького

**ВОЛОШИН ВОЛОДИМИР ВІКТОРОВИЧ**

УДК 616.617–007.271–092

**ПАТОГЕНЕТИЧНЕ ОБГРУНТУВАННЯ БЛОКАДИ АТ1 РЕЦЕПТОРІВ ДЛЯ КОРЕКЦІЇ РЕНАЛЬНИХ ДИСФУНКЦІЙ ПІСЛЯ ОБСТРУКЦІЇ СЕЧОВОДА**

14.03.04 – патологічна фізіологія

**А в т о р е ф е р а т**

дисертації на здобуття наукового ступеня

кандидата медичних наук

Донецьк – 2008

Дисертацією є рукопис.

Робота виконана в Донецькому національному медичному університеті   
ім. М. Горького МОЗ України.

**Науковий керівник:**

академік АН Вищої школи, доктор медичних наук, професор **Баринов Едуард Федорович**, Донецький національний медичний університет ім. М. Горького МОЗ України, завідувач кафедри гістології, цитології та ембріології.

**Офіційні опоненти:**

доктор медичних наук, старший науковий співробітник **Золотухін Сергій Євгенович**, НДІ травматології та ортопедії Донецького національного медичного університету ім. М. Горького МОЗ України, завідувач відділу патологічної фізіології;

доктор медичних наук, професор, заслужений діяч науки і техніки України **Гоженко Анатолій Іванович**, Одеський державний медичний університет МОЗ України, завідувач кафедри загальної та клінічної патологічної фізіології ім. В.В. Підвисоцького.

Захист відбудеться “4” квітня 2008 р. о 1400 годині на засіданні спеціалізованої вченої ради Д 11.600.02 при Донецькому національному медичному університеті ім. М. Горького МОЗ України (83003, м. Донецьк, проспект Ілліча, 16).

З дисертацією можно ознайомитись у бібліотеці Донецького національного медичного університету ім. М. Горького (83003, м. Донецьк, проспект Ілліча, 16).

Автореферат розісланий 1” березня 2008 р.

Вчений секретар

спеціалізованої ради Д 11.600.02

доктор медичних наук, доцент **М.В**. **Єрмолаєва**

### ЗАГАЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА РОБОТИ

**Актуальність теми.** Гостра обструкція сечовода запускає каскад причинно-наслідкових подій, які призводять до розвитку постобструктивної нефропатії (Becker A. et al., 2006; Chevalier R.L. et al., 2006; Klahr S., 2002). Одним із ключових патогенетичних факторів ренальних дисфункцій за умов порушення уродинаміки є активація ренін-ангіотензинової системи (РАС) (Возіанов О.Ф. та ін., 2003; Nakatami T., 2002), ефекторна молекула якої - ангіотензин II (АнгII), впливає як на структури нирки, так і на клітини, що беруть участь у запаленні (ендотелій, лейкоцити, тромбоцити). Зокрема, АнгII викликає вазоконстрикцію і зміну зонального кровообігу в нирці; індукує апоптоз; стимулює прозапальну активацію епітеліоцитів канальців, ендотелію, тромбоцитів і лейкоцитів периферичної крові; провокує фіброгенну трансформацію строми (Mezzano S.A. et al., 2001; Ruiz-Ortega M., 2006). Ці ефекти реалізуються переважно шляхом активації 1 типу рецепторів до АнгІІ (АТ1 рецептори) (Wamsley-Davis E., 2004). Вважається, що активність РАС і ефективність відповіді клітин-мішеней на дію підвищеної концентрації АнгІІ визначає динаміку і результат ренальних дисфункцій, що розвиваються після однобічної обструкції сечовода (ООС) (Manucha W. et al., 2005). Не менш значущим у патогенезі постобструктивної нефропатії є стан внутрішньоклітинної сигнальної системи eNOS–Протеїнкіназа G, асоційованої із сигнальним шляхом АнгІІ-АТ1 рецептори-Са2+-кальмодулін (Гоженко А.І. та ін., 2007; Mattson D.L. et al., 2005). Якщо загальні закономірності взаємодії АнгII і NO на внутрішньоклітинному рівні відомі (Liu R. et al., 2004), то індивідуальні особливості зміни сенситивності АТ1 рецепторів і функціонування внутрішньоклітинної сигнальної системи eNOS-NO-Протеїнкіназа G після гострого порушення уродинаміки залишаються маловивченими. Не досліджена роль індивідуальної реактивності РАС у детермінації структурно-функціонального стану постобструктивної нирки. Не визначена ефективність блокади АТ1 рецепторів щодо модуляції запально-репаративного процесу в нирці після ООС, хоча з’ясування цього питання дозволило б підійти до розробки адекватних методів профілактики постобструктивної нефропатії. Таким чином, патогенетичне обґрунтування блокади АТ1 рецепторів для корекції ренальних дисфункцій після ООС має як теоретичне, так і клінічне значення і дозволяє вважати роботу перспективним дослідженням сучасної патофізіології.

**Зв’язок з науковими програмами, планами, темами.** Робота є фрагментом НДР МОЗ України “Вивчити роль внутрішньоклітинних сигнальних систем під час реалізації запально-репаративних процесів в органах, що забезпечують гомеостаз організму” (№ 0106U010840, шифр МК 07.01.02). Здобувачем виконаний фрагмент “Механізми розвитку ренальних дисфункцій після гострого порушення уродинаміки у щурів з різною активністю eNOS ”

**Мета і задачі дослідження:** Метою дослідження є патогенетичне обґрунтування корекції ренальних дисфункцій після обструкції сечовода залежно від сенситивності АТ1 рецепторів і активності внутрішньоклітинного сигнального шляху eNOS–Протеїнкіназа G. Досягнення даної мети базувалося на рішенні наступних задач:

1. Вивчити індивідуальні особливості та динаміку сенситивності АТ1 рецепторів, а також активність внутрішньоклітинного сигнального шляху eNOS–Протеїнкіназа G у щурів після ООС.

2. Виявити особливості розвитку запально-репаративного процесу в постобструктивній нирці у щурів з різною індивідуальною реактивністю організму.

3. Визначити залежність ренальних дисфункцій від сенситивності АТ1 рецепторів і активності внутрішньоклітинного сигнального шляху eNOS–Протеїнкіназа G в постобструктивному періоді.

4. З’ясувати механізми реалізації нефропротекторного ефекту блокатора АТ1 рецепторів у щурів з гіперактивністю РАС і еNOS після ООС.

5. Встановити ступінь відновлення структурно-функціональної повноцінності нирок у гіперреактивних щурів після ООС за умов блокади АТ1 рецепторів.

*Об’єкт дослідження*: структурно-функціональний стан нирки після однобічної обструкції сечовода, внутрішньоклітинні сигнальні системи.

*Предмет дослідження:* сенситивність АТ1 рецепторів і активність внутрішньоклітинного сигнального шляху eNOS–Протеїнкіназа G тромбоцитів, компенсаторні й адаптаційні механізми, запалення і регенерація в постобструктивній нирці.

*Методи дослідження:* для досягнення поставленої в роботі мети і реалізації її задач використовували фізіологічні, морфологічні, біохімічні методи, що дозволило з’ясувати залежність патогенезу ренальних дисфункцій після гострого порушення уродинаміки від індивідуальних особливостей реакції РАС і внутрішньоклітинного сигнального шляху eNOS–Протеїнкіназа G, а також обґрунтувати застосування блокаторів АТ1 рецепторів для профілактики розвитку постобструктивної нефропатії. Вірогідність отриманих результатів підтверджували статистичними методами.

**Наукова новизна отриманих результатів**. У даній роботі вперше встановлено, що реакція РАС після обструкції сечовода є проявом індивідуальної реактивності організму, що відбивається на параметрах і динаміці сенситивності АТ1 рецепторів, а також реакції внутрішньоклітинної сигнальної системи eNOS–Протеїнкіназа G. Вперше виявлена адаптивна зміна активності сигнальних шляхів АнгІІ-АТ1 рецептори-Са2+-кальмодулін і eNOS–Протеїнкіназа G після ООС, що у нормореактивних щурів обумовлює гальмування запалення, інтенсивну регенерацію канальців нефронів і збиральних трубок та детермінує відновлення до кінця місяця ефективності механізмів осморозведення сечі та проксимальної канальцевої реабсорбції. У гіперреактивних тварин порушення функціонування внутрішньоклітинних сигнальних систем, пролонгує запально-репаративні процеси в органі, причому виражені морфологічні зміни в мозковій речовині нирки знижують ефективність механізмів волюмо- і осморегуляції. Вперше продемонстровано, що блокада АТ1 рецепторів у тварин з гіперактивністю РАС оптимізує роботу внутрішньоклітинних сигнальних систем АнгІІ-АТ1 рецептори-Са2+-кальмодулін і eNOS–Протеїнкіназа G. Застосування функціональних навантажувальних проб і морфологічного дослідження постобструктивної нирки дозволило вперше конкретизувати лікувальний патоморфоз в органі. За умов блокади АТ1 рецепторів відбувалося відновлення морфофункціонального стану структур кіркової речовини нирки, завершення запально-репаративного процесу й обмеження фіброзу в зовнішній мозковій речовині органа, а також зниження тубуло-інтерстиціальних порушень у внутрішній мозковій речовині нирки.

**Практичне значення отриманих результатів**. Особливості функціонування внутрішньоклітинних сигнальних шляхів АнгІІ-АТ1 рецептори-Са2+-кальмодулін і eNOS–Протеїнкіназа G після ООС, їхній взаємозв’язок з патоморфологічними змінами в нирці є теоретичною основою для діагностики і прогнозування розвитку ренальних дисфункцій за умов гострого порушення уродинаміки, імовірності і швидкості прогресування постобструктивної нефропатії, а також розробки методів індивідуалізованої фармакологічної нефропротекції. Дані, що стосуються оцінки сенситивності АТ1 рецепторів і стану внутрішньоклітинної сигнальної системи eNOS–Протеїнкіназа G впроваджені в практику Інституту невідкладної і відновної хірургії АМН України, НДІ травматології й ортопедії ДонНМУ МОЗ України. Матеріали роботи, що відбивають вплив блокади АТ1-рецепторів на компенсаторні й адаптаційні процеси, розвиток запалення і репарації в нирці після ООС впроваджені в навчальний процес на кафедрах патологічної фізіології Запорізького, Дніпропетровського, Харківського, Буковинського, Луганського медичних університетів, Полтавської стоматологічної академії і будуть сприяти розширенню уявлень студентів про патогенез і методи профілактики постобструктивної нефропатії.

**Особистий внесок здобувача.** Автором самостійно проаналізована наукова література, виконані експерименти, проведені функціональні, біохімічні та морфологічні дослідження, а також статистична обробка даних, аналіз і узагальнення результатів дослідження. Разом з науковим керівником проведені аналіз і обговорення плану, результатів дослідження, підготовлені публікації за темою дослідження.

**Апробація результатів дисертації.** Матеріали дисертаційної роботи представлені, обговорені й отримали позитивну оцінку на: науковій конференції “Піроговські читання” (Вінниця, 2006), IV Національному конгресі анатомів, гістологів, ембріологів і топографоанатомів України” (Сімферополь, 2006), науковій конференції “V читання ім. В.В. Підвисоцького” (Одеса, 2006), Третій Всеукраїнській морфологічній науковій конференції “Карповські читання” (Дніпропетровськ, 2006), Всеукраїнській науково-практичній конференції “Сучасні проблеми морфології” (Полтава, 2006), науковій конференції “Актуальні питання патофізіології” (Сімферополь-Ялта, 2006), науковій конференції “VI читання ім. В.В. Підвисоцького” (Одеса, 2007), науковій конференції “Досвід і проблеми застосування сучасних морфологічних методів досліджень органів і тканин у нормі та при діагностиці патологічних процесів” (Тернопіль, 2007), IІІ Міжнародній науковій конференції “Гомеостаз: фізіологія, патологія, фармакологія і клініка” (Одеса, 2007), объединенном пленуме Российского и Московского научных обществ патофизиологов, научного совета по общей патологии и патофизиологии РАМН “Дизрегуляционная патология” (Москва, 2007).

**Публікації.** За темою дисертаційної роботи опубліковано 15 друкованих праць: 7 статей у фахових журналах (2 моноавторські) та 5 статей в збірниках (1 моноавторська), рекомендованих ВАК України, 3 тез.

**Обсяг і структура дисертації.** Робота викладена на 171 сторінках машинописного тексту (обсяг тексту основної частини – 114 с) і складається з вступу, огляду літератури, розділу “Матеріал і методи дослідження”, 4 розділів власних досліджень, аналізу й узагальнення результатів дослідження, висновків і списку використаних літературних джерел. Робота проілюстрована 11 мікрофотографіями, 45 графіками і 5 таблицями. Список літератури включає 205 джерел (48 кирилицею і 157 латиницею).

# ОСНОВНИЙ ЗМІСТ РОБОТИ

**Матеріал і методи дослідження**. Дослідження виконане на 200 пацюках самцях лінії Вістар вихідною масою 220±15 г. Підготовка тварин до експериментів та інвазивні втручання здійснювалися з дотриманням відповідних вимог Європейської Конвенції по захисту хребетних тварин.

Моделювання ООС проводили 180 щурам в умовах гексеналового наркозу. Виконували серединну лапаротомію, виділяли з навколишніх тканин сечовий міхур, розсікали стінку й в устя лівого сечовода вводили ангіокатетер. Вільний кінець катетера виводили на шию і приєднували до пластикової пробірки для збору сечі. Черевну стінку пошарово ушивали. Обструкцію сечовода відтворювали через дві доби після операції шляхом закриття катетеру на 48 годин, після чого відновлювали пасаж сечі з лівої нирки. До контрольної групи увійшли 20 псевдооперованих щурів.

Аналіз сенситивності АТ1 рецепторів проводили в тесті in vitro на тромбоцитах. Оцінювали амплітуду дозозалежної зміни агрегації тромбоцитів за умов додавання зростаючих концентрацій АнгII (від 0,25 до 2 мкМ). Визначали ефективну концентрацію агоністу, що викликала 50% агрегацію тромбоцитів (EC50). Для оцінки стану ланок внутрішньоклітинної сигнальної системи eNOS–Протеїнкіназа G використовували інгібіторний аналіз. Визначали вираженість модулюючого впливу трифтазину, L-аргініну, L-NAME, нітропрусиду натрію та теофіліну на АнгII-індуковану агрегацію тромбоцитів; що дозволило інтерпретувати активність Са2+­-кальмодуліну, eNOS, гуанілатциклази (ГЦ) і фосфодіестераз (ФДЕ) відповідно. Агрегацію і дезагрегацію тромбоцитів реєстрували шляхом виміру оптичної щільності світлового потоку, що проходить через суспензію клітин, на спектрофотометрі СФ-46 (Баринов Е.Ф. та ін., 2001).

Функції постобструктивної нирки вивчали через 7, 14 і 30 діб після відновлення уродинаміки, до і на висоті функціонального навантаження. Для виконання глюкозного навантаження тваринам через катетер в судинне русло вводили 20% розчин глюкози зі швидкістю 0,1 мл/хв. Водне навантаження проводили шляхом внутрішньошлункового введення води в обсязі 5 мл на 100 г маси тіла (Гоженко А.І. та ін., 1991). Сечу збирали протягом двох годин, реєстрували об’єм виділеної сечі з катетера, введеного в сечовід. Для виконання водної депривації тварин залишали без води на 24 г. Концентрацію креатиніну в пробах сечі і плазми визначали фотометрично на спектрофотометрі СФ-46 у реакції з пікриновою кислотою і глюкози – глюкозооксидазним методом; осмолярність оцінювали кріоскопічним методом на осмометрі “ОМКА 1Ц-01”. Концентрацію натрію в сечі і плазмі визначали на фотометрі ФПЛ-1 методом полум’яної фотометрії. Функціональні показники постобструктивної нирки розраховували за загальноприйнятими формулами [Наточин Ю.В., 1974].

Морфологічний стан нирки досліджували через 7, 14 і 30 діб після відновлення уродинаміки. Зрізи забарвлювали гематоксиліном і еозином, за методом Браше, толуїдиновим синім, за методом ван Гізона, за допомогою ШИК-реакції. Морфометричний аналіз проводили з використанням квадратно-вузлової тест-системи (Автандилов Г.Г., 1990). Підраховували питомий обсяг (ПО) перитубулярних капілярів і лейкоцитарних інфільтратів у кірковій речовині (КР), зовнішній (ЗМ) і внутрішній (ВМ) медулі нирки. Для аналізу стану канальцевого апарата нефронів і збірних трубок (ЗТ) оцінювали ПО тубулярних профілів з нормальною будовою, альтеративними змінами (десквамація щіткової облямівки, вакуолізація цитоплазми, некроз клітин), а також канальці з ознаками регенерації (фігури мітозу чи збільшення внутрішньоклітинного рівня РНК) (Саркисов Д.С. и соавт., 1996).

Статистичну обробку отриманих результатів здійснювали на комп’ютері Pentium-III у середовищі Windows-ХР з використанням пакетів статистичних програм Exel, MedStat. Вірогідність розходжень показників між експериментальними групами і контролем оцінювали за t-критерієм Стьюдента (Гланс С., 1999).

Результати дослідження та їх обговорення. **Аналіз ЕС50 АнгII за результатами досліджень in vitro на момент відновлення уродинаміки дозволив розділити тварин на дві популяції. У першу популяцію (1-я група – нормореактивні; n=66) були включені тварини з підвищенням рівня ЕС50 АнгII на 25,88%, (р<0,01). L-NAME підвищував АнгII-індуковану агрегацію тромбоцитів на 20-30% (р<0,01), а L-аргінін скасовував її на 9-17% (р<0,05). У тварин другої популяції (n=114) була зареєстрована гіперактивністьРАС і eNOS: ЕС50 АнгII зростала на 88,23% (р<0,001). Проагрегантний ефект L-NAME складав 31-43 % (р<0,05), тоді як L-аргінін скасовував індуковану агрегацію тромбоцитів лише на 3-8% (р>0,1). Дану популяцію щурів розділили на дві групи: 2-у (гіперреактивні щури; n=57, без фармакологічної корекції) і 3-ю (n=57, що отримували блокатор АТ1 рецепторів - Лозартан, який призначали тваринам відразу після усунення ООС). Препарат додавали в питну воду автопоїлки в дозі, яка не викликала гіпотензивний ефект (10 мг/кг у день), протягом двох тижнів (Manucha W. et al., 2005).**

У нормореактивних щурів відновлення сенситивності АТ1 рецепторів і Са2+-залежних механізмів контролю eNOS спостерігалося через 14 діб, тоді як нормалізація активності eNOS, ГЦ і ФДЕ відбувалася до кінця 1 місяця після усунення ООС. У гіперреактивних щурів 2-ї групи визначено повільне підвищення сенситивності АТ1 рецепторів. Через 30 діб після ООС ЕС50 АнгII залишалася на 35,29% (p<0,01) вище контролю. Активність Са2+-кальмодуліна і eNOS на 32,51% і 33,74% (p<0,01) перевищувала контрольні значення. Ефект нітропрусіду натрію і теофіліну виявився більш вираженим, ніж у контролі відповідно на 20,21% (p<0,05) і 55,94% (p<0,01).

Через 7 діб після ООС при гістологічному дослідженні нирок у щурів 1-ї групи виявлено помірний інтерстиціальний набряк і локальні периваскулярні інфільтрати. Найбільш високий рівень альтерації і виразність запальної інфільтрації відзначені у ВМ. ПО канальців з альтеративними змінами в цій зоні виявився вище, ніж у ЗМ і КР відповідно на 54,18% і 31,12% (р<0,01), тоді як рівень регенераторних процесів був у 2 рази нижче, ніж у КР, і на 47,69% менше (p<0,01), ніж у ЗМ. У щурів 2-ї групи максимальне ушкодження структур нирки виявлено в ЗМ, де ПО канальців з ознаками ушкодження був на 72,27% вище, ніж у КР (p<0,001). ПО перитубулярних капілярів у цій зоні був на 35,71% вище, ніж у контролі (p<0,01). При цьому ПО лейкоцитарних інфільтратів перевищував такий у КР і ЗМ відповідно на 75,74% і 12,84% (p1<0,01; p2<0,05). В ВМ і КР ПО канальців з ознаками альтерації виявився відповідно на 62,46% і 74,79% (p<0,001) вище, ніж у 1-й групі.

У тварин 1-ї та 2-ї груп через 7 діб після ООС у базальних умовах відзначалося підвищення EFNa відповідно на 11,45% (р<0,05) і 24,39% (р<0,01) порівняно з контролем. Кліренс натрію в постобструктивній нирці щурів 1-ї групи виявився на 10,42% (p<0,05) і в 2-й групі на 39,58% (p<0,01) вище контролю.

**Використання функціональних навантажувальних проб дозволило установити топіку і виразність дисфункції різних сегментів нефронів і ЗТ. Глюкозне навантаження виявило обмеження резервних можливостей проксимального звивистого канальця (ПЗК) – TGm у щурів 1-ї і 2-ї груп були відповідно на 18,9% і 27,03% нижче, ніж у контролі (p<0,01). За умов водного навантаження виявлено зниження ефективності механізмів осморозведення в постобструктивній нирці. Дефіцит резервної потужності товстої висхідної частини петлі Генле (ТВЧПГ), що оцінювали за показником СNаН2O, у щурів 1-ї групи склав 17,10% (p<0,05), а в 2-й – 37,63% (p<0,01). Результатом порушення енергозалежної канальцевої реабсорбції в ПЗК і ТВЧПГ було виражене підвищення СNa і EFNa в умовах ВН: у 1-й групі відповідно на 14,89% і 11,39% (p<0,05), а в 2-й – на 20,06% і 27,81% порівняно з контролем (p<0,01). За умов ВД відзначалося порушення осмоконцентраційної функції постобструктивної нирки, більш виражене в 2-й групі. TCН2О, що визначає максимальний рівень концентрування сечі, була нижче контролю на 21,74% (p<0,05) і 30,43% (p<0,01) відповідно у щурів 1-ї та 2-ї групи.**

Через 14 діб після усунення ООС у щурів 1-ї групи при світловій мікроскопії в нирці виявлене зниження інтенсивності запальної реакції. ПО канальців з ознаками альтерації в КР і ЗМ зменшився відповідно на 52,45% і 52,33% (p<0,01) у порівнянні з попереднім терміном дослідження. В ВМ темпи відновлення були нижче, ніж у КР і ЗМ нирки (ПО канальців з ознаками альтерації знизився на 26,06%; р<0,05). У гіперреактивних щурів 2-ї групи, незважаючи на більш високі темпи нівелювання альтеративних змін у ЗМ, ПО канальців з ознаками дистрофії і деструкції, як і раніше, був вище, ніж в інших зонах нирки (ЗМ>ВМ>КР). Збереження альтеративних змін було пов’язано з повільним гальмуванням запалення. У зовнішній мозковій речовині ПО інфільтратів знижувався лише на 13,37% (p<0,05) і перевищував показник у нормореактивних щурів у 6,5 разів (p<0,001). ПО канальців з ознаками альтерації зменшувався на 32,63% (р<0,01) у порівнянні з попереднім терміном, проте залишався в 5 разів вище, ніж у 1-й групі (p<0,001) і на 37,92% вище, ніж у КР.

У тварин 1-ї групи в умовах вільного водного режиму відновлення більшості показників функціонування постобструктивної нирки спостерігали через 14 діб після усунення ООС. У цей термін відзначене посилення функції ПЗК і його адаптаційних можливостей: дефіцит TGm у порівнянні з контрольними тваринами складав 9,5% (p<0,05). За умов ВН на фоні нормалізації волюморегуляторної реакції відзначене збереження порушень осмодилюції. Так, величина CNa і КІ перевищувала значення у контрольних щурів відповідно на 6,8% і 14,16% (p<0,05). Після ВД величина ТСН2О підвищилася на 26,67% (p<0,01) порівняно з фоновими значеннями, однак залишалася на 17,39% нижче контрольного показника (p<0,05). У щурів 2-ї групи низька канальцева реабсорбція води й іонів зберігалася в базальних умовах. Порівняно з попереднім терміном дослідження був виявлений підйом TGm на 9,26% (р<0,05), однак дефіцит реабсорбції в ПЗК щодо контролюі тварин 1-ї групи склав відповідно 20,27% і 11,94% (p<0,05). За умов індукованого водного діурезу домінувала волюморегуляторна відповідь (CNa перевищував контрольний рівень на 16,5%; р<0,05). Приріст CNaН2O на висоті ВН відносно даних на 7-у добу дослідження склав 17,77% (p<0,05). Після водної депривації КІ залишався на 31,92%, а ТСН2О на 27,54% менше, ніж у контрольних щурів (p<0,01).

Через 1 місяць після усунення ООС у 1-й групі КР і ЗМ нирки мали нормальну будову. У ВМ накопичення міжклітинної речовини призвело до росту ПО інтерстицію на 8,33% порівняно з контролем (p<0,05). У гіперреактивних щурів у кірковій речовині нирки репаративні процеси розвивалися досить повільно. У мозковій речовині зберігалася альтерація тубулярного епітелію, лімфо-макрофагальна інфільтрація і прогресував тубуло-інтерстиціальний фіброз. ПО інтерстицію нирки щодо контролю зріс у КР на 33,33%, у ЗМ на 42,42% і у ВМ на 41,67% (p<0,01). Під час вивчення функціонального стану постобструктивної нирки в 1-й групі виявлене відновлення проксимальної канальцевої реабсорбції й ефективності механізмів осмодилюції. Зберігалося обмеження резервної потужності осмоконцентраційної функції – за умов водної депривації КІ залишався на 8,94%, а ТСН2О - на 10,14% нижче контрольних значень (p<0,05). У гіперреактивних тварин в базальних умовах зберігалося порушення траспортних процесів у канальцях – СNa був на 18,75% більше (р>0,05), а СNaН2О – на 25% менше (р<0,05), ніж у контролі. За умов глюкозного навантаження дефіцит TGm у порівнянні з контрольними тваринами складав 16,22% (p<0,05). У реакції постобструктивної нирки на ВН превалювала волюморегуляторна відповідь (ЕFNa і CNa були відповідно на 15,5% і 11,65% вище контрольних значень; p<0,05). Наявне порушення кортико-медулярного концентраційного градієнта виявлялося за умов водної депривації: концентраційний індекс був на 25,51% (p<0,01), ТСН2О – на 23,19% (p<0,01), а TCН2О/V – на 40,48% (p<0,01) нижче, ніж у контрольних тварин.

Таким чином, вивчення структурно-функціонального стану нирки в динаміці постобструктивного періоду показало, що ступінь альтерації, виразність запалення, швидкість розвитку, повнота й ефективність репарації залежать від індивідуальної реактивності організму. У нормореактивних тварин відновлення функціонального стану нирки відбувається протягом місяця після усунення ООС. Знижена резервна потужність механізмів осмоконцентрування пов’язана з повільними темпами регенерації канальцевих структур і пролонгуванням запалення у внутрішній медулі нирки. У гіперреактивних тварин виражені морфологічні зміни в мозковій речовині нирки визначали низьку ефективність механізмів волюмо- і осморегуляції. Отримані результати обґрунтовують необхідність фармакологічної корекції ренальних дисфункцій у щурів із зміненою індивідуальною реактивністю РАС і eNOS.

Блокада АТ1 рецепторів у гіперреактивних щурів призвела до значимого зниження ЕС50 АнгII через 7 діб після усунення ООС. Даний феномен у тварин 3-ї групи супроводжувався зниженням активності Са2+-кальмодуліна і всіх ланок сигнального шляху eNOS-Протеїнкіназа G. За цих умов зниження реальної активності eNOS (на 15,46% у порівнянні з щурами 2-ї групи; p<0,05) відбувалося на фоні підвищення резервної потужності даного ферменту (на 32,25%; p<0,01) і зменшення активності гуанілатциклази (на 21,57%; p<0,01). Протягом другого тижня, на фоні блокади АТ1 рецепторів, величина ефекту L-NAME зменшувалася значніше (на 25,58%; p<0,01), ніж за той же термін у гіперреактивних тварин без корекції. Через 30 діб після відновлення уродинаміки у тварин 3-ї групи ЕС50 АнгII залишалася на 6,59% (p<0,05) вище, ніж у контролі, але стала на 21,22% (p<0,01) нижче величини показника у гіперреактивних тварин 2-ї групи. Значно меншою виявилася активність eNOS: ефект L-аргініну був на 41,42% більше, а L-NAME – на 17,83% менше, ніж у щурів 2-ї групи (p<0,01), що було пов’язано із зниженням активності Са2+-кальмодуліна (22,02%; p<0,01). Суттєво, що рівень внутрішньоклітинного цГМФ підвищувався за рахунок значимого пригнічення активності фосфодіестераз. Таким чином, блокада АТ1 рецепторівпротягом 1-го тижня після ООС оптимізує роботу сигнальних систем, що контролюють рівень внутрішньоклітинного Са2+.

Морфологічне дослідження нирки через 1 тиждень після блокади АТ1 рецепторів у щурів 3-ї групи показало зниження гіперфільтрації в судинних клубочках, зменшення мікроциркуляторних розладів в кірковій і зовнішній мозковій речовині нирки та пригнічення запальної реакції.Морфометрична оцінка мозкової речовини нирки дозволила виявити потужний захисний ефект блокади АТ1 рецепторів на структури ЗМ. Якщо у тварин 2-ї групи ЗМ була зоною максимальної розвиненості альтеративних процесів, то в 2-й групі *градація* і ступінь пошкодження тубулярних структур ЗМ і ВМ змінилися. Так, кількість канальців з нормальною будовою у ЗМ щурів 3-ї групи був на 21,75% вище, а ПО тубулярних структур з ознаками альтерації виявився на 48,51% нижче, ніж в 2-й групі (р<0,01). ПО судин у ЗМ на 21,43% перевищував даний показник у контролі (р<0,01), хоча і був на 10,55% нижче, ніж у щурів 2-ї групи (р<0,05). При цьому, як і у КР ступінь пошкодження канальців ЗМ і запальної реакції у щурів 3-ї групи на 7-му добу після усунення ООС була вище, ніж у нормореактивних тварин. Кількісний аналіз протизапальної дії блокади АТ1 рецепторів показав, що ПО лейкоцитарних інфільтратів значно зменшувався порівняно з 2-ю групою. В кірковій речовині щурів 3-ї групи ПО лейкоцитів був на 22,03% нижче, ніж в 2-й групі. На фоні блокади АТ1 рецепторів виражена протизапальна дія проявлялася у зовнішній медулі, де ПО інфільтратів був на 40,43% нижче, ніж в тварин без корекції. Відновлення мікроциркуляції, пригнічення запальної реакції в стромі та зниження альтерації ренальних структур супроводжувалося підвищенням репаративних процессів в тубулярному епітелії. ПО канальців з ознаками регенерації в різних зонах нирки наближався до показників нормореактивних щурів.

Завдяки блокаді АТ1 рецепторів у щурів 3-ї групи через 14 діб після ООС відзначалося відновлення просторово-хронологічної програми запально-репараттивного процесу в постобструктивній нирці. У кірковій речовині виявлено виражене зниження інтенсивності запальної інфільтрації і набряку, нормалізація стану перитубулярного мікроциркуляторного русла. Ниркові тільця були здебільшого помірного кровонаповнення. У клітинах окремих ПЗК зберігалася вакуолізація цитоплазми і фрагментація щіткової облямівки. На фоні високого рівня репаративних процесів у кортикальних сегментах нефронів ПО канальців з ознаками альтерації зменшився на 55,27% (p<0,01) у порівнянні з попереднім терміном дослідження. Хоча ступінь зниження альтеративних змін у канальцях КР був порівняний з таким у щурів 1-ї групи, дистрофічні зміни, що зберігались у КР щурів 3-ї групи все-таки перевищували аналогічний морфометричний показник у нормореактивних тварин через 14 діб після ООС на 20,97% (р<0,01). Проте рівень регенераторних процесів у КР щурів 3-ї групи був на 27,84% вище, ніж у 1-й групі (р<0,01). Величина ПО інфільтратів виявилася на 59,03% нижче, ніж в 2-й групі (р<0,01). У ЗМ на 14 добу після усунення ООС зберігалося відносне повнокров’я перитубулярних капілярів, ПО яких був на 11,63% менше, ніж у тварин 2-ю групи (р<0,05). У периваскулярній сполучній тканини місцями визначалися дрібні інфільтрати, їх ПО інфільтратів знизився на 55,52% у порівнянні з попереднім терміном дослідження (р<0,01), і був на 69,36% нижче, ніж в 2-й групі (р<0,01). Відновлення паренхіматозних структур зовнішньої медули відбувалося також інтенсивно, як і у КР. Відзначене виражене зниження ПО канальців з альтеративними змінами – на 54,02% (р<0,01), в результаті цей показник став на 64,57% нижче, ніж у гіперреактивних щурів без корекції (р<0,01). ПО канальців з ознаками регенерації перевищив аналогічні показники у 1-й і 2-й групах відповідно на 38,01% і 45,22% (р<0,01).Менш виражені темпи відновлення були зареєстровані в ВМ постобструктивної нирки щурів 3-ї групи через 14 діб після ООС. ПО канальців з нормальною будовою зріс на 5,95% у порівнянні з 7-ю добою (р<0,05) і на 8,98% перевищив показник в 2-й групі (р<0,05), тим не менше, зниження ПО канальців з ознаками альтерації було менш виражене, ніж у КР і ЗМ, і склав 31,43% (р<0,01), що певно, пов’язане з відносно невисокими темпами регенерації у попередній термін дослідження. При цьому рівень пошкодження ренальних структур був на 32,61% нижче, ніж в 2-й групі (р<0,01) і на 21,64% вище, ніж у нормореактивних тварин (р<0,05). ПО судин знизився на 5,68% (р<0,05) тим не менше перевищував показник у контролі на 18,57% (р<0,01). ПО інфільтратів був на 39,11% нижче, ніж у гіперреактивних щурів без корекції (р<0,01), але на 40,63% вище (р<0,01), ніж у нормореактивних тварин.

Через 1 місяць після усунення ООС у щурів 3-ї групи відзначенанормалізація структури кіркової речовини постобструктивної нирки. Ниркові тільця мали типову будову. ПО перитубулярних капілярів знаходився у межах значень показнику у контрольних і нормореактивних щурів. Для більшості профілів кортикальних сегментів нефронів була характерно відсутність морфологічних ознак альтерації. ПРи цьому відзначено антифібротичний ефект блокади АТ1 рецепторів: ПО інтерстицію у КР знижувався у порівнянні з таким в 2-й групі на 21,43% (р<0,01) і не мав вірогідних відмінностей від контролю.У ЗМ також були виявлені виражені відновні процеси ренальних структур, хоча в ряді клітин залишалися дистрофічні зміни, місцями зареєстровано розширення перитубулярних капілярів, зберігалися дрібні локальні інфільтрати і проліферація фібробластів. При цьому ПО канальців з ознаками дистрофії перевищив показник у нормореактивних щурів на 25,23% (р<0,01), хоча й був приблизно у 5 разів нижче показнику у тварин 2-ї групи. ПО інтерстицію у ЗМ знижувався на 25,53% (р<0,01) порівняно з 2-ю груною. При цьому ПО інфільтратів у стромі знизився на 56,0% (р<0,01) і був на 83,82% нижче, ніж у щурів 2-ї групи (р<0,01).У ВМ ПО канальців з дистрофічними змінами знижувався на 41,73% (р<0,01) і був у 2,48 рази нижче, ніж у щурів 2-ї групи. Відзначене значне зниження ПО інфільтратів на 33,33% у порівнянні з попереднім терміном дослідження (р<0,01), завдяки чому цей показник стаав на 51,14% нижче, ніж в 2-й групі (р<0,01), хоча на 30,43% перевищував такий у нормореактивних щурів (р<0,01). ПО інтерстицію у ВМ до кінця місяця зменшувався на 17,65% (р<0,05) у порівнянні з 2-ю групою. Таким чином, блокада АТ1 рецепторів сприяє завершенню запально-репаративного процесу й обмеженню фіброзу в КР і ЗМ, а також зниженню виразності тубуло-інтерстиціального ушкодження у внутрішній медулі постобструктивної нирки.

Аналіз функціонального стану постобструктивної нирки через 7 діб після усунення ООС у щурів 3-ї групи показав, що блокада АТ1 рецепторів зменшувала гіперперфузію нефронів і інтенсифікувала транспортні процеси у ТВЧПГ. У базальних умовах СNа2O на 25% перевищував таку в 2-й групі (p<0,01); за умов індукованого водного діурезу даний показник був на 31,31% вищим ніж в тварин без корекції (p<0,01). Інтенсивність проксимальної канальцевої реабсорбції, судячи з TGm при глюкозному навантаженні, у щурів з блокадою АТ1 рецепторів, зростала на 9,81% (p<0,05) у порівнянні з 2-ю групою. Менш значущим був ефект блокади АТ1 рецепторів на осмоконцентрування сечі: ТСН2О за умов водної депривації лише на 8,33% перевищував значення в 2-й групі (p>0,05).

Через 14 діб після ООС блокада АТ1 рецепторів у гіперреактивних щурів призводила до нормалізації ШКФ, підвищення проксимальної канальцевої реабсорбції (показник ТGm на 10,17% перевищував аналогічну величину в 2-й групі; р<0,05) і транспортних процесів у ТВЧПГ (СNaН2O у базальних умовах і при ВН був на 10% і 19,77% вище аналогічних показників у 2-й групі). Відзначене також збільшення резервної потужності механізмів осмоконцентрування. За умов водної депривації Uosm/Posm зростав щодо фонових значень на 30,17% (р<0,001) і був вище, ніж в 2-й групі на 25,11% (р<0,01). ТСН2О на висоті ВД в 3-й групі була на 11,54% вище, ніж у 2-й (р<0,05).

**До кінця місяця в щурів, що одержували блокатор АТ1 рецепторів, відзначена нормалізація функції постобструктивної нирки в базальних умовах, а також відновлення резервних можливостей адаптаційних механізмів осмодилюції і реабсорбції в проксимальному канальці. Зберігалося обмеження реалізації механізмів осмоконцентрування. За умов ВД величина КІ була на 18,5% (p<0,05) вище, ніж у 2-й групі і не відрізнялася від такої в 1-й групі. ТСН2О зростала на 25% порівняно з фоном (p<0,01); проте дефіцит даного показника щодо контролю склав 13,04% (p<0,05). Зіставлення величини TCН2О/V показало, що відповідно до потужності осмоконцентрування сечі експериментальних тварин можна розташувати таким чином: контрольні > 1-а = 3-я > 2-а (відповідно: 1,68 – 1,44 – 1,39 – 1,0).**

Таким чином, блокада АТ1 рецепторів у гіперреактивних тварин після усунення ООС, оптимізує роботу внутрішньоклітинних сигнальних систем, завдяки чому відновлюється програма розвитку запально-репаративного процесу в постобструктивній нирці й усуваються ренальні дисфункції.

ВИСНОВКИ

**У дисертаційній роботі проведено теоретичне узагальнення і нове рішення актуальної і маловивченої наукової задачі, що полягає в патогенетичному обґрунтуванні блокади АТ1 рецепторів для корекції ренальних дисфункцій після обструкції сечовода залежно від стану внутрішньоклітинних сигнальних систем АнгІІ-АТ1 рецептори-Са2+-кальмодулін і eNOS–Протеїнкіназа G.**

1. У 1-й групі (нормореактивні щури) через 48 г після ООС in vitro ЕС50 АнгII збільшувалася на 25,88%, активність Са2+-кальмодуліна, еNOS і ГЦ підвищувалася відповідно на 25,3%, 29,9% і 32,3% порівняно з контролем (р<0,01). До 14-ї доби сенситивність АТ1 рецепторів зростала на 5,74% (p<0,05) і надалі досягала контрольних значень. Через 1 міс визначено відновлення ефективності роботи внутрішньоклітинних сигнальних систем.

2. В 2-й групі (гіперреактивні щури) ООС супроводжувалася підвищенням ЕС50 АнгII на 88,23%. При введенні в інкубаційну суміш трифтазину і L-NAME агрегація тромбоцитів зростала відповідно на 37,0±1,51% і 42,3±1,8% порівняно з контролем (р<0,001); нітропрусид натрію знижував агрегацію тромбоцитів на 44,3% (р<0,001). До кінця місяця сенситивність АТ1 рецепторів залишалася зниженою, а активність Са2+-кальмодуліну, еNOS і ГЦ – підвищеною.

3. У тварин 1-ї групи до кінця місяця після ООС відбувається відновлення структур кіркової і зовнішньої мозкової речовини нирки; у внутрішній медулі запально-репаративний процес носить незавершений характер. У тварин 2-ї групи протягом місяця в кірковій речовині нирки репаративні процеси розвивалися повільно, а в мозковій – зберігалася альтерація канальців, лімфо-макрофагальна інфільтрація строми, прогресував тубуло-інтерстиційний фіброз.

4. До кінця 1 місяця після ООС у щурів 1-ї групи відновлюється ефективність механізмів осмодилюції; у 2-й групі в реакції постобструктивної нирки на водне навантаження превалює волюморегуляторна відповідь (ЕFNa і CNa відповідно на 15,5% і 11,65% вище, ніж у контрольних тварин; p<0,05). В обох групах через місяць осмоконцентраційна функція не відновлювалася: ТСН2О за умов депривації була в 1-й і 2-й групах відповідно на 10,14% і 23,19% нижче, ніж в контролі (p<0,05).

**5. Блокада АТ1 рецепторів після ООС у гіперреактивних щурів оптимізує роботу внутрішньоклітинних сигнальних систем, що супроводжується: зниженням мікроциркуляторних порушень і альтерації структур нирки, обмеженням лейкоцитарної інфільтрації та фіброзу, а також інтенсифікацією репаративних процесів.**

6. Блокада АТ1 рецепторів сприяє відновленню до кінця місяця проксимальної канальцевої реабсорбції й ефективності осмодилюції в постобструктивній нирці. Посилення транспортних процесів у мозковій речовині (ТСН2О на 13,2% вище, ніж у щурів 2-ї групи; p<0,05), не забезпечує досягнення максимального рівня осмоконцентрування за умов водної депривації (дефіцит КІ щодо контролю складав 11,73%; p<0,05).

**СПИСОК ОПУБЛІКОВАНИХ ПРАЦЬ ЗДОБУВАЧА  
 ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ**

1. Баринов Э.Ф., Бондаренко Н.Н., Волошин В.В., Черешнева Е.В. Метаболизм проксимальных канальцев нефронов при обструкции мочеточника // Вісник мофології.– 2006.– Т. 12. №2.– С. 133-137 *(дисертант виконав експерименти, прийняв участь в гістохімічному дослідженні нефронів після обструкції сечовода, провів аналіз результатів).*

2. Баринов Е.Ф., Бондаренко Н.Н., Ніколенко О.Г., Волошин В.В. Залежність морфогенезу нирки при обструкції сечовода від реактивності ренін-ангіотензинової системи // Таврический медико-биол. вестник.– 2006.– Т. 9, № 9.– С. 12-15 *(дисертантом особисто проведено експериментальне дослідження та оцінка динаміки розвитку запально-репаративних процесів в нирці після обструкції сечовода, провів статистичну обробку результатів дослідження).*

3. Баринов Э.Ф., Бондаренко Н.Н., Сулаева О.Н., Волошин В.В. Состояние внутриклеточного сигнального пути NO-протеинкиназа G у крыс с различной сенситивностью АТ1-рецепторов при моделировании обструкции мочеточника // Вестник неотложной и восстановительной медицины.– 2006. – Т. 7, № 4. – С. 33-36 (*дисертантом особисто виконані експерименти, біохімічне дослідження, оцінка стану внутрішньоклітинних сигнальних систем тромбоцитів, статистична обробка та аналіз отриманих даних*).

4. Баринов Э.Ф., Бондаренко Н.Н., Черешнева Е.В., Волошин В.В. Альтерация канальцев нефронов после односторонней окклюзии мочеточника // Вісник проблем біології і медицини.– 2006.– № 2.– С. 66-69 *(дисертант особисто виконав експериментальні дослідження, провів морфометричний аналіз та статистичну обробку результатів, підготував статтю до друку).*

5. Волошин В.В. Ренальные дисфункции после односторонней обструкции мочеточника // Укр. мед. альманах.– 2007.– Т. 10. № 4.– С. 33-35.

6. Волошин В.В. Адаптационные реакции почек у крыс с различной активностью еNOS в ранние сроки после обструкции мочеточника // Актуальные проблемы транспортной медицины. – 2007.– Т. 3, № 9.– С. 111-116.

7. Баринов Э.Ф., Волошин В.В. Модуляция воспаления в почке при обструкции мочеточника путем ингбирования эффектов ангиотензина II // Акт. пробл. трансп. мед. – 2007.– Т 7, № 1.– С. 127-131 *(дисертант виконав експериментальні дослідження, проаналізував морфологію постобструктивної нирки за умов блокади АТ1 рецепторів, провів статистичну обробку та аналіз результатів).*

8. Волошин В.В. Моделирование односторонней обструкции мочеточника в эксперименте// Питання експериментальної та клінічної медицини.– 2006.– випуск 10, Т.1.– С. 141-143.

9. Баринов Э.Ф., Сулаева О.Н., Волошин В.В., Терещук Б.П. Динамика сенситивности ангиотензиновых рецепторов 1 типа у крыс после односторонней обструкции мочеточника // Проблемы, достижения и перспективы развития медио-биологических наук и практического здравоохранения.– 2006.– Т. 142, часть 3.– С. 15-19 *(дисертантом особисто виконав експериментальні дослідження, провів статистичну обробку та аналіз отриманих результатів).*

10. Бондаренко Н.Н., Черешнева Е.В., Волошин В.В., Баринова Н.Е. Компенсаторные метаболические реакции проксимальных и дистальных канальцев нефронов коркового вещества почки при обструкции мочеточника // Проблемы, достижения и перспективы развития медико-биологических наук и практического здравоохранения: Труды Крымского гос.мед.университета им. С.И.Георгиевского.– 2006.– Т. 142, часть 1.– С. 6-9 (*дисертант виконав експерименти, приймав участь в гістохімічному дослідженні нирок, аналізі отриманих результатів).*

11. Баринов Е.Ф., Волошин В.В. Морфометричний аналіз нефронів після усунення обстукції сечівника // Матеріали третьої Всеукраїнської морфологічної наукової конференції “Карповські читання”.– Дніпропетровськ, 2006. – С. 11-13.

12. Баринов Э.Ф., Волошин В.В. Новое в патофизиологии органов и систем: волюморегуляторные механизмы почки после обструкции мочеточника // Бюллетень V читань ім. В.В.Підвисоцького.– 2006.– С.32-33 *(дисертант провів експериментальні дослідженні та статистичну обробку даних, оцінив функціональний стан постобструктивної нирки за умов водного навантаження).*

13. Баринов Э.Ф., Волошин В.В., Черешнева Е.В. Структурно-функциональное состояние почки у крыс с различной активностью внутриклеточной системы еNOS-NO-протеинкиназа G после обструкции мочеточника // IІІ Международная научная конференции “Гомеостаз: физиология, патология, фармакология и клиника”.– 2007.– С. 30-32 *(дисертант виконав експериментальні дослідження, проаналізував структурно-функціональний стан постобструктивної нирки).*

14. Баринов Э.Ф., Волошин В.В. Морфологические детерминанты нарушения осморегуляции при обструкции мочеточника у крыс со сниженной сенситивностью АТ1-рецепторов // Бюлетень VІ читань ім. В.В. Підвисоцького.– 2007.– С. 49 *(дисертант виконав експериментальні дослідження, провів морфометричну оцінку мозкової речовини нирки, статистичну обробку та аналіз результатів).*

15. *Б*аринов Э.Ф., Волошин В.В. Изменение активности системы eNOS-NO-протеинкиназа G после острой обструкции мочеточника у крыс с различной индивидуальной реактивностью // Патогенез.– 2007.– Прил.– С. 6. (*дисертант виконав експериментальні дослідження, провів статистичну обробку даних).*

**АНОТАЦІЯ**

**Волошин В.В. Патогенетичне обґрунтування блокади АТ1 рецепторів для корекції ренальних дисфункцій після обструкції сечовода.– Рукопис.**

Дисертація на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук за фахом 14.03.04 – патологічна фізіологія. – Донецький Національний медичний університет ім. М. Горького МОЗ України, Донецьк, 2008.

Дисертаційна робота присвячена встановленню ролі індивідуальних особливостей сенситивності АТ1 рецепторів та стану сигнальної системи eNOS-Протеїнкіназа G в патогенезі ренальних дисфункцій після гострого порушення уродинаміки. У тварин з адекватною реакцією ренін-ангіотензинової системи та активністю eNOS протягом місяця відбувалося відновлення структурно-функціонального стану нирки, тоді як у гіперреактивних щурів зберігалися порушення осморегуляторної функції за рахунок пролонгування запально-репаративного процесу. Блокада АТ1 рецепторів супроводжувалася нормалізацією активності сигнального шляху eNOS-Протеїнкіназа G, оптимізацією перебігу запально-репаративних процесів в нирці, обмеженням фіброзу в кірковій та зовнішній мозковій речовині, відновленням проксимальної реабсорбції та осморозведення.

**Ключові слова**: функції нирок, ангіотензин II, АТ1 рецептори, обструкція сечовода.

##### АННОТАЦИЯ

**Волошин В.В. Патогенетическое обоснование блокады АТ1 рецепторов для коррекции ренальных дисфункций после обструкции мочеточника.– Рукопись.**

Диссертация на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.03.09. – патологическая физиология.– Донецкий Национальный медицинский университет им. М. Горького МЗ Украины, Донецк, 2008.

Диссертационная работа посвящена актуальной и мало изученной задаче – установлению роли индивидуальных особенностей ренин-ангиотензиновой системы и активности внутриклеточного сигнального пути eNOS–Протеинкиназа G в развитии ренальных дисфункций после острого нарушения уродинамики. После восстановления уродинамики в тестах in vitro оценивали сенситивность АТ1 рецепторов по ЕС50 ангиотензина II и состояние сигнальной системы eNOS-Протеинкиназа G, на основании чего животных распределили на нормореактивных (1 группа) и гиперреактивных. Последних разделили на две группы: без коррекции (2-я группа) и с блокадой АТ1 рецепторов (3-я группа). Сенситивность АТ1 рецепторов, параметры работы сигнальной системы eNOS-Протеинкиназа G, функцию и морфологию почек оценивали через 7, 14 и 30 суток после восстановления уродинамики.

У нормореактивных крыс через 14 суток наблюдалось восстановление сенситивности АТ1 рецепторов и Са2+-кальмодулина. Активность системы eNOS-Протеинкиназа G восстанавливалась к концу месяца после устранения ООМ. У гиперреактивных крыс 2-й группы через 1 месяц после ООМ ЕС50 была на 35,3% (p<0,01) выше контроля. При этом сохранялся высокий уровень Са2+-кальмодулина, активность eNOS, гуанилатциклазы и фосфодиэстераз. При морфологическом исследовании почек нормореактивных крыс через 7 суток после обструкции наблюдали вазодилятацию, интерстициальный отек, локальные периваскулярные инфильтраты и альтерацию канальцев; причем наиболее выраженные изменения обнаружены во внутреннем мозговом веществе. До конца месяца происходило восстановление структур коркового и наружного мозгового вещества постобструктивной почки, тогда как во внутренней медулле воспалительно-репаративный процесс носил незавершенный характер. У гиперреактивных животных через 7 суток после ООМ отмечена гиперперфузия нефронов, альтерация проксимальных канальцев и выраженное повреждение канальцев наружной медуллы, где была выявлена максимальная лейкоцитарная инфильтрация. Репаративные процессы в постобструктивной почке крыс 2-й группы развивались медленно, до конца 1 месяца сохранялась альтерация канальцев, лимфо-макрофагальная инфильтрация стромы, прогрессировал тубуло-интерстициальный фиброз. У крыс 1-й группы восстановление фоновых показателей функционирования органа происходило до конца 1 месяца. Во 2-й группе зарегистрировано наличие ренальных дисфункций, которые проявлялись увеличением диуреза за счет повышения СКФ и снижения канальцевой реабсорбции. В реакции постобструктивной почки на водную нагрузку превалировал волюморегуляторный ответ (ЕFNa и CNa были соответственно на 15,5% и 11,65% выше, чем в контроле; p<0,05). В обеих групах через месяц после ООМ осмоконцентрационная функция не восстанавливалась: ТСН2О у крыс 1-й и 2-й групп при водной депривации оставалась на 10,1% и 23,2% ниже, чем у контрольных крыс (p<0,05). Следовательно, степень альтерации, выраженность воспаления, скорость развития и эффективность репарации ренальных структур зависят от индивидуальной реактивности организма.

Блокада АТ1 рецепторов у крыс 3-й группы сопровождалась восстановлением сенситивности АТ1 рецепторов и оптимизацией работы внутриклеточных сигнальных систем. С 7 суток отмечалось снижение уровня Са2+-кальмодулина, к 14 суткам нормализовалась активность eNOS и фосфодиэстераз. Морфологическое исследование показало, что у крыс 3-й группы через 7 суток после ООМ блокада АТ1 рецепторов снижала выраженность повреждения канальцев почки и воспаления. Через 14 суток после ООМ отмечено восстановление структур коркового вещества, а к концу 1-го месяца – наружного мозгового вещества. Блокада АТ1 рецепторов приводила к снижению диуреза за счет уменьшения СКФ и усиления канальцевой реабсорбции, начиная с 7-х суток. К концу 1 месяца после устранения ООМ имело место восстановление проксимальной реабсорбции и осморазведения. В меньшей степени блокада АТ1 рецепторов влияла на механизмы осмоконцентрирования мочи. При водной депривации реабсорбция воды оставалась на 13% ниже контроля (p<0,05). Таким образом, блокада АТ1 рецепторов у гиперреактивных крыс после ООМ оптимизирует работу внутриклеточных сигнальных систем, модулирует течение воспалительно-репаративного процесса и ведет к устранению ренальных дисфункций.

**SUMMARY**

**Voloshin V.V. Pathogenic ground of AT1 receptors blockade to correct renal dysfunction after ureteral obstruction.– Thesis.**

The dissertation is for a scientific degree of Candidate of Medical Sciences on the speciality 14.03.04 – pathological physiology.– M. Gorky Donetsk National Medical University, Ministry of Helth of Ukraine, Donetsk, 2008.

The dissertation is devoted to the investigation of individual peculiarities of АТ1 receptors sensitivity and eNOS-protein kinase G signal system state role in renal dysfunction after ureteral obstruction. In rats with adequate reaction of renin-angiotensin system and eNOS activity the restoration of structural and functional state of kidney was determined. In hyperactive rats the long term alteration of osmoregulatory function of kidney was due to prolongation of inflammatory-reparative process. Blockade of АТ1 receptors led to normalisation of intracellular sygnal system eNOS-protein kinase G, optimization of inflammatory-reparative process, limitation of fibrosis in renal cortex and outer medulla, restored proximal tubular reabsorbtion and osmodilution.

**Key words**: renal functions, angiotensin II, АТ1 receptors, ureteral obstruction.

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ

АнгII ангіотензин II

АТ1 рецептори 1-го типу до ангіотензину ІІ

ВН водне навантаження

### ВД водна депривація

КІ концентраційний індекс

ООС однобічна обструкція сечовода

ПЗК проксимальний звивистий каналець

ПкG протеїнкіназа G

ПО питомий об’єм

цГМФ циклічний гуанозинмонофосфат

СNa кліренс натрію

CNaH2O кліренс води, вільної від натрію

EC50 концентрація ліганда, що індукує 50% агрегацію тромбоцитів

EFH2O екскреторна фракція канальцевої рідини

EFNa екскреторна фракція натрію

еNOS ендотеліальна синтаза оксиду азоту

NO оксид азоту

TCH2O реабсорбція осмотично вільної води

V діурез

# Для заказа доставки данной работы воспользуйтесь поиском на сайте по ссылке: <http://www.mydisser.com/search.html>