

PATHOPHYSIOLOGICAL TRANSFORMATIONS IN THE ENDOTHELIAL SYSTEM UNDER DIFFERENT TYPES OF NEPHROPATHY

**Bozaripov S.J.¹, Okhunov A.O.², Okhunova D.A.³, Ermatov N.J.⁴
(Republic of Uzbekistan) Email: Bozaripov339@scientifictext.ru**

¹Bozaripov Soyibjon Jonibekovich - Specialist,
HEAD DEPARTMENT OF THE ORGANIZATION OF THE TREATMENT-AND-PROPHYLACTIC HELP,
MINISTRY OF HEALTH;

²Okhunov Alisher Oripovich - Doctor of medical sciences,
PROFESSOR, HEAD OF THE DEPARTMENT,
DEPARTMENT OF GENERAL AND CHILDREN'S SURGERY;

³Okhunova Diyora Alisher'daughter - Student,
MEDICAL FACULTY,

⁴Ermatorov Nizom Jumakulovich – Doctor of medical sciences, Associate Professor, Head of the Department,
DEPARTMENT OF HYGIENE OF CHILDREN, TEENAGERS AND NUTRITION HYGIENE,
TASHKENT MEDICAL ACADEMY,
TASHKENT, REPUBLIC OF UZBEKISTAN

Abstract: reproduction of various variants of nephropathy differed in a definite pattern in the increase in activity of NADPH-dependent HP in the condensate of exhaled air, depending on the severity of the disease. The lowest values (almost at the control level) were observed in animals with chronic toxic nephropathy. At the same time, an increase in the activity of NADPH-dependent HP in the exhalation air condensate in animals with nephropathy against diabetic angiopathy was higher than in animals with chronic toxic nephropathy 1.83 times.

Keywords: chronic renal failure, diabetic nephropathy, barrier-filtration function of the lungs.

ПАТОФИЗИОЛОГИЧЕСКИЕ ПРЕОБРАЗОВАНИЯ В ЭНДОТЕЛИАЛЬНОЙ СИСТЕМЕ ПРИ НЕФРОПАТИЯХ РАЗЛИЧНОГО ГЕНЕЗА

**Бозарипов С.Ж.¹, Охунув А.О.², Охунова Д.А.³, Эрматов Н.Ж.⁴
(Республика Узбекистан)**

¹Бозарипов Сойибжон Жонибекович - сотрудник,
Главное управление организации лечебно-профилактической помощи
Министерство здравоохранения;

²Охунув Алишер Орипович - доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой,
кафедра общей и детской хирургии;

³Охунова Диёра Алишер кизи – студент,
лечебный факультет;

⁴Эрматов Низом Жумакулович – доктор медицинских наук,
доцент, заведующий кафедрой,
кафедра гигиены детей, подростков и гигиены питания,
Ташкентская медицинская академия,
г. Ташкент, Республика Узбекистан

Аннотация: воспроизведение различных вариантов нефропатии отличалось определенной закономерностью в увеличении активности НАДФН–зависимой НР в конденсате выдыхаемого воздуха в зависимости от тяжести заболевания. Наиболее низкие значения (почти на уровне контрольных) были отмечены у животных с хронической токсической нефропатией. В то же время, повышение активности НАДФН–зависимой НР в конденсате выдыхаемого воздуха у животных с нефропатией на фоне диабетической ангиопатии было выше, чем у животных с хронической токсической нефропатией в 1,83 раза.

Ключевые слова: хроническая почечная недостаточность, диабетическая нефропатия, барьерно-фильтрационная функция легких.

Патогенез хронической почечной недостаточности (ХПН) на фоне сосудистых осложнений сахарного диабета до конца не изучен. Важную роль в развитии ХПН на фоне диабетической ангиопатии отводят дисфункции эндотелия и нарушениям регуляции сосудистого тонуса. Особый интерес вызывает оксид азота - свободный радикал, приводящий к эндотелий зависимой вазодилатации, ингибирующий агрегацию тромбоцитов, адгезию лейкоцитов к эндотелию и пролиферацию гладкомышечных клеток сосудистой стенки. При изучении роли NO в патогенезе ХПН на фоне диабетической нефропатии получены противоречивые данные, что связано как с различиями клинических характеристик больных, так и с разными методическими подходами к оценке синтеза NO. Некоторые авторы о продукции оксида

азота судили по активности NO клеток, в частности, тромбоцитов; одни исследователи выявили ее снижение, другие зафиксировали повышение [2, с. 49]. Иной подход основан на интегральной оценке уровня NO по содержанию в крови или моче стабильных продуктов его окисления – нитратов (NO₃) и нитритов (NO₂) [3, с. 102]. В связи с вышеизложенным, целью исследования явилась оценка состояния органичного обмена компонентов оксид азота в крови в динамике развития различных вариантов нефропатий.

В эксперименте были использованы 40 беспородных кроликов обоего пола массой 1500-2500 г. Все животные были разделены на 4 группы: контрольная – 10 интактных кроликов (без моделирования патологического процесса); первая основная – 10 кроликов с экспериментальной моделью хронической токсической нефропатией; вторая основная – 10 кроликов с экспериментальной моделью нефропатии на фоне диабетической ангиопатии (диабетическая нефропатия); третья основная – 10 кроликов с экспериментальной моделью хронической почечной недостаточностью на фоне диабетической нефропатии. Экспериментальную модель хронической токсической нефропатии воспроизводили по методу А.К. Митциеву в соавт. [4] с использованием ацетата свинца. Экспериментальную модель хронической почечной недостаточности на фоне диабетической нефропатии воспроизводили по оригинальной нашей методике [1]. Разделение животных на модели нефропатий проводили по изменению показателя скорости клубочковой фильтрации, которую определяли по методу оценки клиренса креатинина [5]. Эндотелиальную систему исследовали по показателям нитратов, нитритов, а также ферментной активности NO-синтаз в крови, которые определяли по методу Грисса в модификации А.П. Солодко и соавт. Для сбора конденсата выдыхаемого воздуха животного использовано соответствующее устройство, разработанное С.В. Федотовым в соавт. [5].

Анализ полученных результатов продемонстрировал, что после моделирования различных вариантов нефропатии в артериальной и в смешанной венозной пробах крови повышается активность НАДФН – зависимой НР, уровень активности которой существенно выше в смешанной венозной крови, нежели в артериальной. Эти данные свидетельствуют, что в крови животных должно повышаться содержание NO. В наших опытах в артериальной крови его уровень у животных с различными вариантами нефропатии снижается, а в смешанной венозной, наоборот, повышается. Среди возможных причин различий уровня NO, NOS, НАДФН – зависимой НР в артериальной и в смешанной венозной крови у животных с различными вариантами нефропатии могут лежать процессы образования пероксинитрита (ONO₂⁻). Интенсивное образование ONO₂⁻ может быть следствием гиперэкспрессии NO и высокого уровня в крови супероксиданион-радикала (O₂⁻), который окисляет NO до ONO₂⁻. Проведенные исследования показали, что после моделирования нефропатии на фоне диабетической ангиопатии в артериальной и в смешанной венозной крови уровень ONO₂⁻ превышает данные, выявленные у интактных животных, после 10-х суток опыта в 1,4 раза и в 1,74 раза, через 20-е сутки – в 1,3 раза и в 1,5 раза, после 30-х суток – одинаково в 1,1 раза в соответственных пробах крови. Следовательно, после воспроизведения нефропатии, так же как и на фоне диабетической ангиопатии, отмечается существенное повышение в крови ONO₂⁻. При этом следует отметить, что показатель ONO₂⁻ в смешанной венозной крови был существенно выше, чем в артериальной крови, как у животных с нефропатией на фоне диабетической ангиопатии, так и без нее.

Проведенные исследования показали, что от вида модели нефропатии зависят изменения в активности NO-системы в артериальной и в смешанной венозной крови. После воспроизведения экспериментальной модели нефропатии на фоне диабетической ангиопатии, а особенно с развитием ХПН показатели NO, NOS, и iNOS существенно глубже нарушены, чем у животных с хронической токсической нефропатией. Активность NO-системы в артериальной и в смешанной венозной крови в значительной мере зависит от наличия ангиопатии и развития ХПН. Вместе с тем, необходимо подчеркнуть, что активность NO-системы в наших исследованиях лимитируются с такими характеристиками как гиперэкспрессия НАДФН–зависимой НР и ONO₂⁻. НАДФН–зависимая НР обеспечивает увеличение NO, тогда как уровень ONO₂⁻ зависит от концентрации O₂⁻ и NO⁻.

Развитие различных вариантов нефропатии сопровождается волнообразными изменениями в концентрации NO в конденсате выдыхаемого воздуха. Основой этих изменений было нарастание их уровня по мере развития патологических процессов. В тоже время, прогрессирующая азотемия сопровождалась линейным уменьшением концентрации NO в конденсате выдыхаемого воздуха. Исследование активности NOS в конденсате выдыхаемого воздуха у животных с различными вариантами нефропатии также выявило неоднозначную динамику по отношению к ее изменению. Подобная картина отмечалась и по отношению активности NOS в конденсате выдыхаемого воздуха у животных с нефропатией на фоне диабетической ангиопатии, где данный показатель так же постепенно нарастал по отношению к 10-м суткам опытов на 20-е и 30-е сутки с 0,349±0,084 мкмоль/мин/л (p<0,05) до 0,402±0,074 мкмоль/мин/л (p<0,05) и 0,516±0,046 мкмоль/мин/л, соответственно (p<0,05). Развитие различных вариантов нефропатии, как и в случае с NO, сопровождается волнообразными изменениями в активности NOS в конденсате выдыхаемого воздуха, основой которых было нарастание их уровня по мере развития патологических процессов.

Таким образом, воспроизведение различных вариантов нефропатии отличалось определенной закономерностью в увеличении активности НАДФН-зависимой НР в конденсате выдыхаемого воздуха в зависимости от тяжести заболевания. Наиболее низкие значения (почти на уровне контрольных) были отмечены у животных с хронической токсической нефропатией. В то же время, повышение активности НАДФН – зависимой НР в конденсате выдыхаемого воздуха у животных с нефропатией на фоне диабетической ангиопатии было выше, чем у животных с хронической токсической нефропатией в 1,83 раза. По сравнению с диабетической нефропатией эти изменения были в 2,2 раза больше. Другими словами, уровень активности НАДФН – зависимой НР в конденсате выдыхаемого воздуха у животных с различными вариантами нефропатии целиком зависит от тяжести течения патологического процесса. Чем тяжелее течение патологического процесса, тем выше активность НАДФН-зависимой НР в конденсате выдыхаемого воздуха и наоборот.

Содержание ONO_2^- в конденсате выдыхаемого воздуха на 10-е сутки моделирования различных вариантов нефропатии увеличивалось во всех случаях. При хронической токсической нефропатии по сравнению с контрольной серией опытов увеличение ONO_2^- в конденсате выдыхаемого воздуха было в 1,3 раза больше. При нефропатии на фоне диабетической ангиопатии этот показатель в конденсате выдыхаемого воздуха был в 1,6 раз больше, а у животных с манифестацией ХПН – в 1,7 раз больше чем у интактных животных. Основные показатели NO-системы (NO, NOS) переходили на 30-е сутки развития диабетической нефропатии из третьей группы концентрационных кривых с низкой продуктивностью в конденсат выдыхаемого воздуха в первый (1 и 3 тип концентрационных кривых).

Список литературы / References

1. Охунов А.О., Бозарипов С.Ж. «Способ моделирования хронической почечной недостаточности на фоне диабетической нефропатии». Патент № IAP04955.15.08.2014 г.
2. Каминская Л.Ю., Филипова Н.А., Жлоба А.А. и др. Лабораторная технология выявления NO – синтазной активности // Клин. лабор. Диагностика, 2007. № 2. С. 49-50.
3. Федорова Е.Ю., Кутырина И.М. Механизмы прогрессирования поражения почек при ожирении // Нефрология и диализ, 2006. № 8 (2). С. 102-111.
4. Митцев А.К., Брин В.Б. «Способ моделирования хронической токсической нефропатии». Патентообладатель Государственное образовательное учреждение высшего профессионального образования «Северо-Осетинская государственная медицинская академия» Федерального агентства по здравоохранению и социальному развитию России. Патент № 2358327 от 10.06.2009.
5. Федотов С.В., Пеленева И.М., Бурухина Л.В. Устройство для сбора конденсата выдыхаемого воздуха // АС № 6 А61В10/00 ПВ РФ от 15.10.2015.