

– 21,6% и 32,2–36,3% ( $p<0,05$ ), уровень лизофосфолипидов был повышен в 3,7–6,9 раза ( $p<0,05$ ), фосфатидилэтаноламина – на 88,2 – 101,3%. Содержание фосфатидилхолина было снижено на 34,2 – 43,8%, фосфатидилсерина – на 19,2–54,7% ( $p<0,05$ ), фосфатидилинозита – на 24,5–55,2% ( $p<0,05$ ).

При динамической оценке процессов перекисного окисления липидов в ткани кишечника выявлено повышение концентрации первичных и вторичных продуктов липопероксидации. Уровень диеновых конъюгатов (ДК) возрастал более чем в 1,8 – 2,6 раза ( $p<0,05$ ), триеновых конъюгатов (ТК) в 1,9–3,3 раза ( $p<0,05$ ), малонового диальдегида (МДА) в 2,2–3,1 раза ( $p<0,05$ ). Регистрировалось снижение активности супероксиддисмутазы (СОД) в 2,4–4,9 раза ( $p<0,05$ ). На фоне интенсификации процессов ПОЛ, снижения антиоксидантного потенциала отмечено резкое повышение (в 1,9–2,4 раза) в тканевых структурах кишечника активности фосфолипазы  $A_2$  (ФА<sub>2</sub>). В тканевых структурах кишечника выявлено повышение (в 1,9–3,1 раза) уровня молочной и пировиноградной кислот. Таким образом, при острой кишечной непроходимости и перитоните в кишечнике возникают выраженные нарушения кровоснабжения тканей, что приводит к трофическим расстройствам, угнетению биоэнергетики, гипоксии, интенсификации ПОЛ и фосфолипазной активности. Указанные патологические процессы лежали в основе мембранодеструктивных явлений со стороны клеточных структур кишечника, что и обуславливало развитие энтеральной недостаточности, одним из маркеров которой явилось повышение уровня токсических продуктов гидрофильной и гидрофобной природы в бассейне брыжеечных вен (по сравнению с организменным уровнем). В опытных группах на фоне традиционной терапии применяли реамберин: во второй – внутривенное его введение; в третьей – комбинация внутривенного + энтерального пути введения препарата. Выбор антигипоксанта реамберина был обусловлен тем, что, как указано выше, одним из ведущих звеньев в патогенезе энтеральной недостаточности при острой кишечной непроходимости и перитоните являлась гипоксия вследствие нарушения кровоснабжения органа. Исследования показали, что при исследованных схемах фармакокоррекции явления энтеральной недостаточности по сравнению с контролем оказались менее выраженными, особенно в третьей опытной группе.

На фоне комбинированной терапии отмечалось быстрое восстановление параметров функционального статуса кишечника. Причем положительный эффект терапии регистрировался уже на начальных этапах лечения и проявлялся в улучшении микроциркуляции и трофики тканей тонкой кишки. В тканевых структурах органа по сравнению с контролем отмечалось увеличение КДК на 27,3–78,3% ( $p<0,05$ ), ОВП – на 14,2–25,3% ( $p<0,05$ ). Кровенаполнение тканевой тонкой кишки уменьшалось на 15,8–23,7% ( $p<0,05$ ), проницаемость микроциркуляторного русла для воды – на 15,3–39,7% ( $p<0,05$ ), для белка – на 19,6–37,8% ( $p<0,05$ ) (рис. 1).

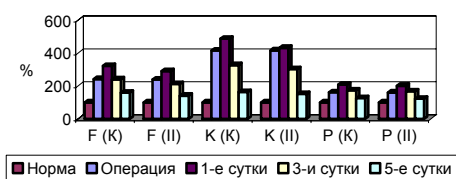


Рис. 1. Показатели вено-венозного градиента и кровенаполнения в ткани кишечника при острой кишечной непроходимости и перитоните на фоне реамберинотерапии (значения нормы приняты за 100%; F – потеря воды; K – потеря белка; P – кровенаполнение тканей)

На фоне реамберинотерапии происходило улучшение и метаболических процессов в органе. Отмечено существенное снижение выраженности гипоксии тканевых структур кишечника, о чем свидетельствовало уменьшение по сравнению с контролем концентрации МК и ПВК на 12,7–49,4% ( $p<0,05$ ). При применении антигипоксанта в тканях тонкой кишки отмечено угнетение процессов ПОЛ. По сравнению с контрольными данными уровень ДК снижался на 19,4–32,7%, ТК – на 24,4–37,7% ( $p<0,05$ ), МДА – на 21,7–30,4% ( $p<0,05$ ) соответственно (рис. 2).

Установлено повышение активности СОД на 19,4 – 42,2% ( $p<0,05$ ). Отмечен эффект реамберина по отношению к состоянию фосфолипазных систем тканевых структур органа. Выявлено падение ФА<sub>2</sub> на 18,3–28,7% ( $p<0,05$ ). На фоне коррекции явлений гипоксии и ПОЛ происходило значительное уменьшение выра-

женности мембранодестабилизирующих явлений со стороны клеточных структур кишечника, что выявлено по восстановлению состава основных мембранообразующих липидов.

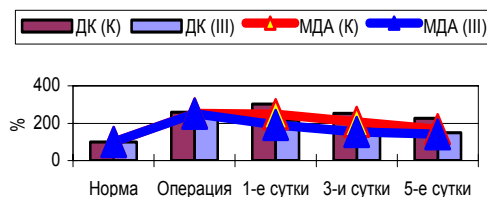


Рис. 2. Содержание продуктов ПОЛ в ткани кишечника при острой кишечной непроходимости и перитоните на фоне реамберинотерапии (значения нормы приняты за 100%)

Указанные процессы обуславливали значительное снижение уровня токсических продуктов в бассейне мезентериального венозного русла: уровень токсинов гидрофобной природы уменьшался на 12,4–32,2%, гидрофильной – на 18,3–37,9% ( $p<0,05$ ). Анализируя полученные результаты, отметим, что включение в комплексную терапию острой кишечной непроходимости и перитонита антигипоксанта реамберина позволяет достаточно быстро восстановить функционально-метаболический статус кишечника, тем самым в значительной степени уменьшает проявления энтеральной недостаточности. Ведущим патогенетическим механизмом препарата, приводящим к уменьшению прогрессирования проявлений энтеральной недостаточности, является его способность уменьшать явления гипоксии, ПОЛ и фосфолипазной активности, что обуславливает существенное уменьшение мембранодестабилизирующих явлений со стороны клеточных структур кишечника. Безусловно, эффект реамберинотерапии значительно выше при комбинированном его применении. Введение препарата в просвет кишечника через зонд способствует восстановлению морфо-функционального состояния слизистой оболочки, что приводит к повышению ее барьерной функции и, как следствие, уменьшению транслокации бактерий и токсинов из просвета кишечника.

#### Литература

1. Власов А.П. и др. Роль нарушений липидного гомеостаза в патогенезе перитонита. Саранск: Изд-во Мордов. ун-та, 2000.
2. Власов А.П. и др. Липидомодифицирующий компонент в патогенетической терапии. М.: Наука, 2008.
3. Нечаев Э.А. и др. Дренажное тонкой кишки при перитоните и кишечной непроходимости. СПб. Росмедполис, 1993.
4. Петров В.П. и др. Хирургия. 1999. № 5. С. 41–44.
5. Ерохин И.А., Шапков Б.В. Эндотоксикоз в хирургической практике. СПб.: Изд-во «Логос», 1995.
6. Теплий В.В. Украинский медицинский ж. 2004. № 5. С. 84–92.
7. Чернов В.Н. и др. Вест. интенсивной тер. 1998. № 4. С. 25–27.

#### PHARMACOTHERAPY PROTECTION THERAPY AT SHARP INTESTINAL IMPASSABILITY AND PERITONITIS

A.P.VLASOV, M.V.ZUBENKOV, D.N.KUDAEV, P.A.VLASOV, E.N.EGORKIN

«The Mordovian University named after N.P.Ogaryov», the chair of the faculty of surgery. 430000 Saransk, street Bolshevist skaya 68

The authors analyse The antihypoxic treatment and comparative estimation of efficiency of reamberin for corrections of enteral insufficiency at sharp intestinal impassability complicated with a peritonitis

**Key words:** intestinal impassability, a peritonitis

УДК: 615.9-616.61.001.6

#### ПРОФИЛАКТИКА АЦИЗОЛОМ НЕФРОТОКСИЧЕСКОГО ДЕЙСТВИЯ СУЛЕМЫ В ХРОНИЧЕСКОМ ЭКСПЕРИМЕНТЕ

В.Б. БРИН\*, Р.И. КОКАЕВ\*, Х.Х. БАБАНИЯЗОВ\*\*, Н.В. ПРОНИНА\*\*

Профилактическое применение ацизола, уникального антигипоксического средства, при токсических эффектах подкожного введения хлорида ртути крысам линии Вистар в дозе 0,1 мг/кг показало способность ацизола уменьшать патологические изменения процессов мочеобразования, что выразилось в меньшем снижении клубочковой фильтрации, канальцевой реабсорбции воды, степени изменения почечной обработки ионов натрия, кальция и магния. Профилактическое введение ацизола при интоксикации кадмием вело к спаду протеинурии, характерной для отравления соединениями ртути.

**Ключевые слова:** профилактика, ацизола.

\*Каф. нормальной физиологии Северо-Осетинской ГМА, г. Владикавказ  
\*\*ООО «Ацизол», г. Москва

Ртуть относится к числу элементов, постоянно присутствующих в окружающей среде и живых организмах, содержание ее в организме человека составляет 13 мг [1,2]. При поступлении в организм из окружающей среды ртуть распределяется по органам и субклеточным структурам. Значительное ее количество накапливается в печени, способностью избирательно накапливать ртуть обладают почки, особенно корковая их часть. Такая соль ртути, как сулема (дихлорид ртути) не диссоциирует на ионы и благодаря этому проникает через мембрану клетки. В клетках идет неравномерное распределение ртути: 54% – накапливается в растворимой фракции, 30% – в ядерной, 11% – в митохондриальной, 6% – в микросомальной. Выделение ртути из организма идет разными путями: через желудочно-кишечный тракт (18-20%), почками (40%), слюнными железами (20-25%) и т.д.

Механизм токсического действия ртути, поступающей в организм в избытке, заключается в инактивации белков [9], прежде всего ферментов, путем их необратимой денатурации в результате блокады металлом активных групп пептидной цепи, при этом происходит разрыв связей и разрушение нативной структуры белковой молекулы.

В силу функциональных и анатомических особенностей, почки являются органом-мишенью для действия таких ксенобиотиков, как ртуть [12]. Исследование механизмов почечного транспорта металлов демонстрирует, что первоначально металл в связи с титловыми группами транспортного белка (лигандина) фильтруется гломерулами, а затем реабсорбируется нефротелием преимущественно начального отдела проксимального канальца (S1,S2-сегменты) [4,12]. По данным литературы, токсические агенты могут играть роль этиологического фактора в 5-20% случаев интерстициального нефрита, в 8% – пиелонефрита [5]. Цитотоксичность металла обусловлена тремя взаимосвязанными механизмами [4,6]: усилением перекисного окисления липидов как за счет снижения антиокислительной защиты клетки [8], так и за счет непосредственной проокислительной активности; угнетением митохондриального дыхания вследствие изменения мембранного потенциала митохондрий [7] и нарушения активности ферментов дыхательной цепи и цикла Кребса; нарушением кальциевого гомеостаза клетки за счет изменения внутриклеточного потока кальция, замены кальция на специфических рецепторах с последующей активацией кальций-зависимых ферментов [3,10,11,13]. Знание патогенетических механизмов цитотоксического действия тяжелых металлов обосновывает использование в профилактике и терапии заболеваний, связанных с хроническим действием ксенобиотиков, антиоксидантов, мембраностабилизаторов, препаратов, улучшающих функцию митохондрий.

В связи с вышеизложенным мы посчитали целесообразным исследовать профилактические эффекты ацизола, разработанного в Иркутском институте химии СО РАН. Ацизол – металлокомплекс соли цинка с 1-винилимидазолом, являющийся высокоэффективным антигипоксантом, способный защитить организм при низком парциальном давлении кислорода и недостаточной оксигенации гемоглобина. Исследования показали также, что ацизол обладает антиоксидантными свойствами. Более того, известно, что ртуть конкурентно вытесняет цинк из ферментов и нарушает их деятельность, что дополнительно является предпосылкой для выбора ацизола, как антидота, поскольку содержащийся в ацизоле цинк, способен даже устранять его дефицит в организме и нормализовать каскады метаболических процессов, связанных с работой цинк-зависимых ферментных систем.

**Цель работы** – изучение профилактического влияния ацизола на водо- и электролитовыделительную функцию почек на фоне длительного введения хлорида ртути.

**Материал и метод.** Двум группам крыс-самцов (№1 – контроль, с изолированным введением хлорида ртути, №2 – опыт с профилактическим введением ацизола) линии Вистар массой 200-300 г вводили подкожно раствор хлорида ртути в дозе 0,1 мг/кг (в пересчете на металл) каждый день в течение 2 месяцев. Раствор ацизола вводили группе №2 через зонд в желудок ежедневно в дозе 30 мг/кг в течение 2 месяцев на фоне подкожного введения соли ртути. Исследуемые показатели определяли через 1 мес. и через 2 мес. эксперимента у контрольных и опытных групп животных и сравнивали их с соответствующими показателями интактных животных. Исследовали показатели водноэлектролитовыделительной функции почек при спонтанном шестичасовом диурезе: уровень диуреза, скорость клубочковой фильтрации, процент канальцевой реабсорбции воды, уровень

экскреции ряда катионов (натрия, калия, кальция, магния); также определяли концентрацию белка в моче. Содержание натрия и калия в сыворотке и моче определяли методом пламенной фотометрии с помощью пламенного анализатора жидкостей ПАЖ-1, все остальные исследования вели спектрофотометрически (спектрофотометр UNICO). Кальций определяли с помощью метода, основанного на изменении окраски эриохрома синего в зависимости от концентрации кальция (Рябов С.И. и др., 1979). Концентрацию магния в биологических средах определяли с помощью метода в основе, которого лежит способность последнего образовывать в щелочной среде с титановым желтым комплекс желто-красного цвета. Измерение уровня креатинина вели по методике, основанной на его реакции с пикратом натрия (Рябов С.И. и др., 1979).

**Результаты и обсуждение.** Исследование показали, что изменения водовыделительной функции почек у животных с хронической интоксикацией сулемой (Рис. 1) проявлялись в значительном увеличении диуреза за счет снижения канальцевой реабсорбции воды при снижении скорости клубочковой фильтрации. Через два месяца эксперимента снижение скорости клубочковой фильтрации и в большей степени канальцевой реабсорбции воды носили более выраженный характер, следствием чего явилось прогрессивное увеличение диуреза.

У животных с профилактическим введением ацизола (Рис. 1) на фоне интоксикации хлоридом ртути через один месяц эксперимента достоверное снижение клубочковой фильтрации и канальцевой реабсорбции носили равнозначный характер, что не привело в этот срок к достоверному увеличению диуреза. Однако через два месяца, в этой группе животных отмечается увеличение диуреза, за счет снижения канальцевой реабсорбции, а уменьшение скорости клубочковой фильтрации через два месяца исследования не прогрессировало. Все изменения водовыделительной функции на фоне профилактического введения ацизола были выражены достоверно в меньшей степени, чем при изолированном введении хлорида ртути.

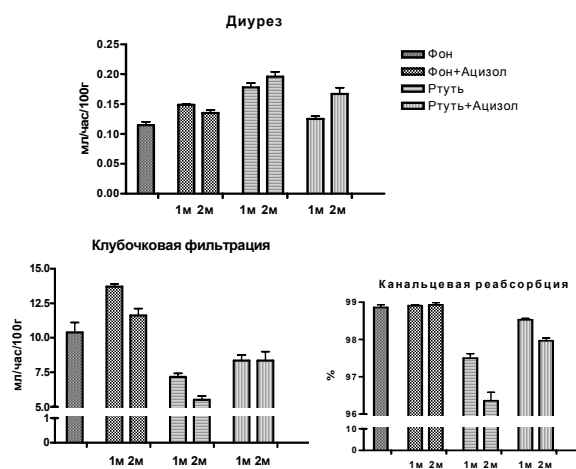


Рис. 1. Влияние ацизола на изменение диуреза и основные процессы мочеобразования на фоне введения хлорида ртути в дозе 0,1 мг/кг через 1 (1м) и 2 месяца (2м).

Нарушения электролитовыделительной функции почек (рис. 2) у животных с изолированным введением хлорида ртути проявились в достоверном увеличении экскреции кальция, натрия и магния уже через один месяц эксперимента, с прогрессивным увеличением экскреции этих катионов через два месяца, что было обусловлено снижением их канальцевой реабсорбции на фоне снижения фильтрационного заряда этих катионов.

У животных группы №2 с профилактическим введением ацизола такой характер изменений относился только к экскреции кальция (рис. 2), однако, выраженность изменений почечной обработки катиона была достоверно меньшей.

Экскреция натрия в группе животных с профилактическим введением ацизола через один месяц эксперимента была достоверно снижена, в отличие от увеличенной, у животных с изолированным введением хлорида ртути, за счет снижения фильтрационного заряда катиона. Через 2 месца его экскреция не отли-

чалась от фона на фоне равнозначного снижения, как фильтрационного заряда, так и канальцевой реабсорбции натрия.



Рис. 2. Влияние ацизола на изменение почечной обработки кальция на фоне введения хлорида ртути в дозе 0,1 мг/кг через 1 (1м) и 2 месяца (2м).

Увеличение экскреции магния (рис. 3) в группе №2 отмечалось только через 2 мес., при этом экскреция катиона была достоверно ниже таковой у животных группы №1, что также было обусловлено снижением канальцевой реабсорбции катиона.

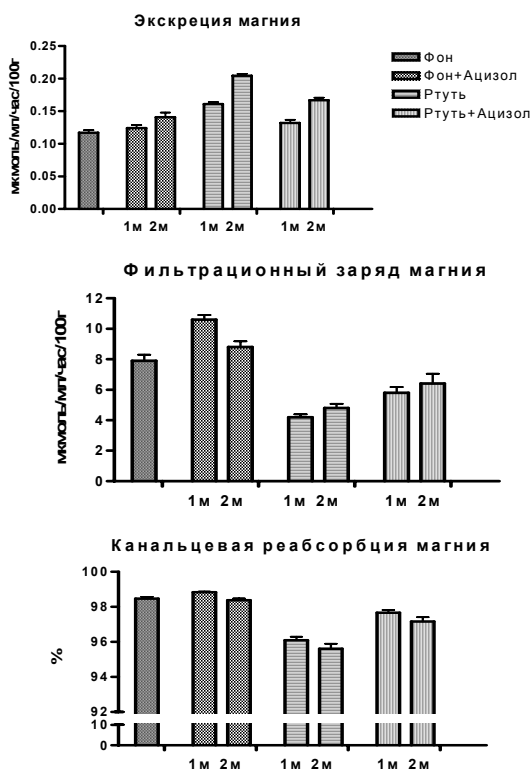


Рис. 3. Влияние ацизола на изменение почечной обработки магния на фоне введения

Изменения почечной обработки натрия и магния у группы животных с профилактическим введением ацизола были выражены в существенно меньшей степени, чем у животных с введением одного хлорида ртути. Экскреция калия в группе с изолированным введением сулемы в первый и в большей степени во второй месяц была достоверно ниже фона при значительном, прогрессирующем снижении фильтрационного заряда катиона. В группе с профилактическим введением ацизола экскреция катиона через один месяц была без изменений, а после второго месяца наметилась тенденция к её снижению на фоне менее выраженного, чем в группе №1, уменьшения фильтрационного заряда катиона.

Введение сулемы привело к увеличению концентрации белка в моче (рис. 4) уже через один месяц эксперимента более чем в два раза и более чем в четыре раза через два месяца. У животных с профилактическим введением ацизола протеинурия носила менее выраженный характер и в соответствующие сроки достоверно отличалась от протеинурии у животных группы №1.



Рис. 4. Влияние ацизола на изменение концентрации белка в моче на фоне введения хлорида ртути в дозе 0,1 мг/кг через 1 (1м) и 2 месяца (2м).

Таким образом, проведенные исследования демонстрируют эффективность профилактического введения ацизола, что проявляется в уменьшении выраженности изменений диуреза, скорости клубочковой фильтрации, канальцевой реабсорбции воды, а также почечной обработки электролитов и степени протеинурии.

#### Литература

1. Еришов Ю.А., Плещенева Т.В. Механизмы токсического действия неорганических соединений. М., 1989.
2. Трахтенберг И.М., Коршунов М.Н. Ртуть и ее соединения в окружающей среде. Киев, 1990.
3. Harman A.W., Maxwell M.J. An evaluation of the role of calcium in cell injury. Ann. Rev. Pharmacol. Toxicol., 1995; 35: 129–144.
4. Fowler B.A. Mechanisms of kidney cell injury from metals. Environ. Health Persp. 1992; 100: 56–63.
5. Inglis I.A., Henderson D.A., Emmerson B.T. The pathology and pathogenesis of chronic lead nephropathy occurring in Queensland. J. Pathol. 1978; 124: 65–73.
6. Lockitch G. Perspectives on lead toxicity. Clin. Biochem., 1993; Vol. 26: 371–381.
7. Lund B.O., Miller D.M. Studies in Hg-induced H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> production and lipid peroxidation in vitro in rat kidney mitochondria. Biochem. Pharmacol., 1993; 45: 2017–24.
8. Mateo M.C., Aragon P., Prieto M.P. Inhibitory effect of cysteine and methionine on free radicals induced by mercury in red blood cells of patients undergoing haemodialysis. Toxicol. in vitro, 1994; 8: 4: 597.
9. McGoldrick T.A., Lock E.A., Rodilla V., Hawksworth G.M. Renal cysteine conjugate C-S lyase mediated toxicity of halogenated alkenes in primary cultures of human and rat proximal tubular cells. Arch. Toxicol. 2003; 77: 365–70.
10. Rossi E., Costin K.A. Effect of occupational lead exposure on lymphocyte enzymes involved in hemo biosynthesis. Clin. Chem., 1990; 36: 1980–3.
11. Uribe A., Chavez E., Jaramenez M. Characterization of Ca<sup>2+</sup> transport in Euglena gracilis mitochondria. Biochem. Biophys. Acta, 1994; 28: 1186(1–2): 107–116.
12. Zalups RK. Molecular interactions with mercury in the kidney. Pharmacol. Rev. 2000; 52: 113–43.
13. Zhang Y., Marcillat O., Giulivi C. The oxidative inactivation of mitochondrial electron transport chain components and ATPase. J. Biol. Chem., 1990; 265: 27: 16330–36.

#### PREVENTIVE MAINTENANCE OF NEPHROTOXIC ACTION OF THE MERCURIC CHLORIDE BY ACYZOL IN CHRONIC EXPERIMENT

V.B. BRIN, N.H. BABANIYAZOV, R.I. KOKAEV, N.V. PRONINA

Chair of Normal Physiology North Ossetia SMA, Vladikavkaz  
Open Company «Acyzol», Moscow

Preventive application of zinc organic compound – acyzol, the unique antihypoxic means, on toxic effects of long hypodermic injection of cadmium sulphate in a dose of 0,1 mg/kg to rats of Vistar line has shown capacity of acyzol to reduce expressiveness of pathological changes of water secretory function of kidneys that was expressed in smaller decrease of TWR. Also decrease in degree of change tubular processes of ions of sodium, calcium, magnesium is noted. Preventive application of acyzol at an intoxication mercuric chloride has led to expressiveness reduction of proteinuria, which characteristic for poisoning with mercury compounds.

**Key words:** preventive maintenance, acyzol