© О.В.Ветряков, В.Н.Быков, М.А.Юдин, 2013
УДК [66.062.59:615.9-06:616.61-001]-092.4

О.В. Ветряков[1], В.Н. Быков[1], М.А. Юдин[1]

ИЗУЧЕНИЕ ВЛИЯНИЯ ВАЗАПРОСТАНА, ЛОЗАРТАНА И АНТИОКСИДАНТНОЙ РЕЦЕПТУРЫ НА ТЕЧЕНИЕ ОСТРОГО ПОВРЕЖДЕНИЯ ПОЧЕК ПРИ ОТРАВЛЕНИИ КРЫС ЭТИЛЕНГЛИКОЛЕМ

O.V. Vetryakov, V.N. Bykov, M.A. Yudin

THE STUDY OF THE VASOPROSTAN, LOSARTAN AND ANTIOXIDATIVE FORMULATION EFFECTS ON THE COURSE OF ACUTE KIDNEY INJURY IN RATS EXPOSED TO ETHYLENE GLYCOL

[1]Научно-исследовательский испытательный институт военной медицины Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова, Санкт-Петербург, Россия.

РЕФЕРАТ

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ. Изучение влияния препаратов, обладающих эндотелио- и ренопротективной активностью, на течение острого повреждения почек (ОПП) у крыс после отравлений этиленгликолем тяжелой степени. *МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ.* ОПП моделировали на крысах путем внутрижелудочного введения этиленгликоля в дозе 2/3 $ЛД_{50}$. После отравления крыс разделяли на группы и ежедневно в течение 7 сут вводили лозартан, вазапростан и антиоксидантную рецептуру (АОР), контрольной группе вводили физиологический раствор. Через 3, 7, 14 и 28 сут после отравления у животных исследовали показатели суточного диуреза, концентрацию креатинина, мочевины в сыворотке крови и проводили оценку мочевого осадка. Полученные данные сравнивали с интактными животными. *РЕЗУЛЬТАТЫ.* Выявлено снижение летальности в группе животных, получавших вазапростан и АОР и 4-кратное увеличение этого показателя после терапии лозартаном. Из всех препаратов только вазапростан через 2 сут после введения нефротоксиканта достоверно уменьшал уровень азотемии. Применение лозартана, напротив, приводило более чем 8- и 18-кратному повышению содержания креатинина и мочевины соответственно. Вазапростан и АОР ускоряли обратное развитие ОПП с 14 до 7 сут. Объем суточной мочи у животных этих групп в 1,5 и 4 раза превышали показатели контроля и интактных крыс. Из всех препаратов только введение АОР через 14–28 сут после отравления этиленгликолем приводило к нормализации показателей суточного диуреза. *ЗАКЛЮЧЕНИЕ*. Применение лозартана на фоне отравления этиленгликолем сопряжено с риском перехода ОПП в стадию декомпенсации. Введение вазапростана и АОР ускоряет обратное развитие этиленгликоль-индуцированной ОПП.

Ключевые слова: отравление этиленгликолем, токсическая ОПП, антиоксидантная терапия, лозартан, вазапростан.

ABSTRACT

THE AIM OF THE STUDY was to investigate the effects of drugs with endothelio- and renoprotective activity on the course of acute kidney injury (AKI) in rats after the severe ethylene glycol poisoning. *MATERIALS AND METHODS*. AKI was examined on rat model by intragastric administration of 2/3 LD50 ethylene glycol. After poisoning rats were divided into groups and treated daily with losartan, vasoprostan and antioxidative formulation (AF) for 7 days. The control group was treated with saline solution. Diurnal dieresis rates, serum creatinine and urea concentrations were analyzed at 3, 7, 14 and 28 days following poisoning. Urinary sediment was also assessed. The received data were compared with intact animals. *RESULTS*. It was noticed the decrease in lethality in group treated with vasoprostan and AF and 4-fold increase in this rate after losartan treatment. Among all the drugs tested only vasoprostan significantly decreased azotemia level 2 days after exposure to the toxicant. On the contrary, losartan administration leaded to more than 8- and 18-fold increase of creatinine and urea, respectively. Vasoprostan and AF improved the reparation of renal functions from 14 (untreated group) to 7 (treated group) days. Daily urine production in these groups was 1.5- and 4-fold greater than in control and intact rats. Among all the drugs tested only AF administration in 14-28 days after ethylene glycol poisoning resulted in restoration of normal daily urine production. *CONCLUSION*. Administration of losartan in ethylene glycol poisoning is associated with risk of ARF transition to the decompensation stage. Vasoprostan and AF administration improve restoration of ethylene glycol-induced AKI.

Key words: ethylene glycol poisoning, toxic AKI, antioxidant therapy, losartan, vasoprostan.

ВВЕДЕНИЕ

До настоящего времени частота развития острого повреждения почек (ОПП) после отравлений этиленгликолем, несмотря на проведение комплекса детоксикационных мероприятий, достигает 30% [1, 2]. В отдаленном постинтоксикационном периоде на фоне проведения поддерживающей терапии нередко наблюдаются признаки нарушения функ-

Юдин М.А. Санкт-Петербург, ул. Лесопарковая, д. 4. НИИИ (ВМ) ВМедА им. С.М. Кирова, тел: +7-812-527-79-11, mihei_bridge@mail.ru

ции почек, требующие проведения дополнительных сеансов гемодиализа. Неудовлетворительные результаты лечения отравлений этиленгликолем и другими нефротоксикантами определяют актуальность поиска новых средств фармакологической коррекции и профилактики развития ОПП.

Патогенетическое действие этиленгликоля на структуры нефрона не ограничивается некрозом эпителия канальцевой системы. Накапливаясь в тканях, нефротоксикант способствует формированию отека и гидроскопической дегенерации клеточных элементов клубочков [2]. К числу важнейших факторов, определяющих течение ОПП, относится внутрипочечная вазоконстрикция [3]. Именно нарастание паравазального отека и вазоконстрикция приносящих артериол способствуют нарастанию тканевой гипоксии и избыточному образованию свободных радикалов. Метаболиты этиленгликоля вызывают паралитическое расширение венулярного отдела гемомикроциркуляторного русла почек, образование эритроцитарных сладжей и набухание эндотелиальной выстилки [4]. Расположение клеток эндотелия на границе между циркулирующей кровью и тканями делает их «первичными мишенями», которые могут повреждаться при воздействии этиленгликоля. Расстройства гемомикроциркуляции позволяют рассматривать вазоактивные препараты в качестве средств адъювантной терапии ОПП, индуцированной этиленгликолем. Учитывая немаловажную роль нарушений микроциркуляции и эндотелиальной дисфункции в патогенезе отравлений этиленгликолем, цель настоящей работы состояла в изучении влияния препаратов, обладающих эндотелио- и ренопротективной активностью на течение ОПП у крыс после отравлений этиленгликолем тяжелой степени.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Работа выполнена в соответствии с Национальными и Международными правилами работы с лабораторными животными, а ее выполнение санкционировано Комиссией по биоэтике (IACUC), утвержденной начальником института от 19.11.2009 г. Эксперименты выполнены на 450 крысах-самцах Wistar массой 180–200 г, которых содержали в стандартных условиях вивария. За 12 ч до начала эксперимента животных лишали пищи. Для моделирования ОПП однократно внутрижелудочно (в/ж) вводили этиленгликоль в дозе 2/3 $ЛД_{50}$ (6,1 г/кг). Наблюдение за выжившими крысами осуществляли на протяжении 28 сут.

Животных делили на 5 групп: 1-я – интактная, 2-я – контроль отравления (отравление и в/ж введение физиологического раствора), 3-я – контроль терапии [отравление и в/ж введение лозартана («Actavis Group hf.», Исландия) 20 мг/кг]; 4-я – опыт [отравление и в/в введение вазапростана («Scwarz Pharma», Германия) 10 мкг/кг]; 5-я – опыт (отравление и введение АОР [альфа-липоевая кислота («Berlin-Chemie», Германия) в/м 10 мг/кг, токоферола ацетат (Россия) в/ж 20 мг/кг, аскорбиновая кислота (Россия) в/б 20 мг/кг, унитиол (Россия) в/б 50 мг/кг]. Препараты применяли ежедневно однократно в течение 7 сут после отравления. Первое введение фармакологических средств осуществляли на пике алкогольной атаксии (через 30 мин от момента отравления этиленгликолем). Препараты АОР вводили одномоментно, продолжительность между введением первого и последнего препарата не превышала 1 мин. Выбор доз эндотелиопротективных средств определялся их вазодилатирующим действием в отношении сосудистого русла [5, 6]. Подбор доз препаратов в составе АОР основывался на данных оценки антирадикальной активности [7].

После отравления этиленгликолем животных помещали в метаболические клетки и собирали мочу в условиях спонтанного диуреза в течение 24 ч. Изучаемые показатели в пробах мочи определяли, используя полоски «DekaPhan Leuco» («Pliva-Lachema», Чехия). Повторные анализы мочи у выживших животных выполняли через 2, 7, 14 и 28 сут после начала эксперимента. Исследование концентрации креатинина (мкмоль/л) и мочевины (ммоль/л) в сыворотке крови выполняли в те же сроки на биохимическом анализаторе Synchron CX3 Delta. На 3-, 7-, 14-е и 28-е сутки от начала эксперимента проводили оценку мочевого осадка на микроскопе «Leica DMRE» (ув. ×400).

Сравнение средних значений лабораторных данных проводили с помощью t-критерия Стьюдента. Для оценки значимости межгрупповых различных альтернативных показателей использовали χ^2-критерий Пирсона.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Введение крысам этиленгликоля в дозе 2/3 $ЛД_{50}$ сопровождалось развитием у животных выраженной атаксии, вплоть до полной утраты способности к передвижению. В контрольной группе в течение 3 сут после отравления отмечали гибель животных. Общий показатель гибели составил 23% (табл. 1).

Введение АОР полностью предупреждало гибель животных. На фоне терапии вазапростаном гибель единичных особей отмечали только в первые сутки. Частота гибели животных, получавших

Таблица 1

Влияние препаратов на частоту (%) и сроки наступления гибели крыс после отравления этиленгликолем в дозе 2/3 $ЛД_{50}$

Группа / препарат	Относительная частота (%) и сроки наступления гибели				χ^2-критерий в сравнении с контролем
	1-е сутки	2-е сутки	3-е сутки	Общая гибель, %	
Контроль (0,9% NaCl)	11,5 (3/26)	7,6 (2/26)	3,8 (1/26)	23,0 (6/26)	-
Вазапростан	3,8 (1/26)	0 (0/26)	0 (0/26)	3,8 (1/26)	2,67
АОР	0 (0/26)	0 (0/26)	0 (0/26)	0 (0/26)	4,76*
Лозартан	34,6 (9/26)	34,6 (9/26)	23,0 (6/26)	92,3 (24/26)	24,77**

Примечание. * различия по отношению к контролю достоверны при $p<0,05$ ($3,842 < \chi^2 < 6,635$); ** различия по отношению к контролю достоверны при $p<0,001$ ($\chi^2 > 10,8$); в скобках указано количество животных с признаком по отношению к общему количеству крыс в группе.

Таблица 2

Влияние препаратов на динамику концентрации мочевины и креатинина в сыворотке крови крыс после отравления этиленгликолем в дозе 2/3 $ЛД_{50}$ ($\bar{X}\pm m$, n=6)

Срок наблюдения	Показатель	Экспериментальные группы				
		Интактная	Контроль	АОР	Вазапростан	Лозартан
2 сут	Мочевина	4,31±0,17	18,27±4,33**	16,10±2,19***	8,83±1,43*$^{\Delta}$	77,57±8,71***$^{\Delta}$
	Креатинин	35,71±2,50	76,50±8,67**	52,50±5,21*	43,83±1,83*$^{\Delta}$	263,50±48,42***$^{\Delta}$
7 сут	Мочевина	4,48±0,09	6,67±0,66**	7,62±2,12*	9,38±1,06**	
	Креатинин	35,98±3,14	43,33±6,21	38,17±2,93	37,33±2,03	
14 сут	Мочевина	4,10±0,29	4,65±0,76	7,17±1,73	5,50±0,64	
	Креатинин	36,70±0,50	34,50±2,22	37,67±2,32	38,02±2,88	
28 сут	Мочевина	4,52±0,71	3,72±0,49	3,85±0,36	4,45±0,55	
	Креатинин	34,67±3,38	40,00±1,15	37,83±1,66	38,67±2,68	

Примечание. * различия с показателями интактной группы достоверны при $p<0,05$; ** различия с показателями интактной группы достоверны при $p<0,01$; *** различия с показателями интактной группы достоверны при $p<0,001$; $^{\Delta}$ различия с показателями контрольной группы достоверны при $p<0,05$.

лозартан к исходу 3 сут, составила 92,3% и почти в 4 раза превышала показатель контрольной группы (при $p<0,001$). Вследствие высокой летальности животных, получавших терапию лозартаном, данная группа после 3 сут наблюдения была исключена из эксперимента.

На 2-е сутки после отравления этиленгликолем регистрировали максимум повышения концентрации маркеров ОПП (табл. 2). Минимальные изменения концентрации креатинина и мочевины в сыворотке крови отмечали у крыс, получавших терапию вазапростаном (отличие от контроля при $p<0,05$). Содержание креатинина и мочевины после терапии АОР было сопоставимо с контролем и в 1,5 и 4 раза превышало показатель интактных животных соответственно. Сопоставляя данные гибели крыс и параметры уремической интоксикации контрольной группы и группы, получавшей АОР, можно высказать предположение о высокой роли вторичных неспецифических механизмов «оксидативного повреждения» в ранние сроки отравлений этиленгликолем. Очевидно, что применение в схемах терапии ОПП АОР, включающего водо- и жирорастворимые антиоксиданты и детоксиканты, позволит увеличить вероятность благоприятного исхода интоксикации.

Введение крысам лозартана (20 мг/кг) сопровождалось более чем 3-кратным (при $p<0,05$) повышением креатинина и достоверным 8- и 18-кратным увеличением мочевины относительно показателей животных контрольной и интактной групп соответственно.

На 7-е сутки и в последующие сроки наблюдения концентрация креатинина во всех группах соответствовала интактным животным. В отличие от креатинина снижение уровня мочевины до диапазона внутривидовой нормы происходило через 14 сут. О влиянии препаратов на функцию почек свидетельствовали данные суточного диуреза в различные сроки после отравления крыс этиленгликолем (табл. 3).

На 2-е сутки интоксикации развитие экспериментальной ОПП в контрольной группе подтверждалось более чем 2-кратным снижением

Таблица 3

Влияние препаратов на динамику суточного диуреза крыс после отравления этиленгликолем в дозе 2/3 $ЛД_{50}$ ($\bar{X}\pm m_м$, n=6)

Группа	Срок наблюдения	Количество, мл	Цвет	Относительная плотность	Нитриты, ед.	pH, ед.	Белок, г/л	Глюкоза, ммоль/л	Лейкоциты, мкл	Эритроциты, мкл
Интактная		16,0±3,48	Светло-желтый	1,021±0,002	0,17±0,16	6,63±0,09	0,10±0,06	0,47±0,29	7,5±1,12	1,67±1,05
Контроль (0,9% NaCl)	2 сут	6,5±1,80*	Темно-желтый	1,026±0,002	1,50±0,29**	5,88±0,12**	0,48±0,13*	4,1±0,80**	37,0±12,50*	80,0±17,44**
	7 сут	5,8±1,09*	Желтый	1,023±0,003	2,0±0,48**	5,88±0,15	0,48±0,15*	2,8±0,61**	50,0±14,43**	40,0±9,13**
	14 сут	37,5±3,80**	Бледно-желтый	1,006±0,001**	1,98±0,21***	5,88±0,12	0,23±0,075	2,14±0,27**	12,5±7,22	7,12±0,50
	28 сут	36,9±3,6**	Бледно-желтый	1,006±0,001***	1,75±0,25***	5,75±0,25	0,15±0,08	1,80±0,71	11,5±3,24	5,00±2,04
Вазапростан	2 сут	9,4±1,41	Желтый	1,020±0,001	0,40±0,24^	5,80±0,20**	0,30±0,10	3,3±0,51**	37,0±11,36*	26,0±9,80*^
	7 сут	19,88±1,90^^	Желтый	1,010±0,003**^^	0,75±0,25^	6,00±0,41	0,30±0,01*	1,3±0,16*^	2,5±1,47*^^	8,75±1,25*^^
	14 сут	30,0±6,19	Бледно-желтый	1,010±0,003**	0,50±0,30^^	6,03±0,16	0,15±0,07	1,37±0,31	3,8±0,81*	6,43±2,35
	28 сут	17,1±2,2	Желтый	1,015±0,001*^	0,29±0,10^^^	6,00±0,16	0,09±0,05	0,62±0,13	2,8±0,81*	3,10±0,81
АОР	2 сут	9,8±1,79	Желтый	1,020±0,001	0,80±0,20*	6,00±0,13 **	0,30±0,05*	1,7±0,83	49,0±15,87*	9,0±4,3^^
	7 сут	24,1±4,42^^	Светло-желтый	1,010±0,003**^^	0,50±0,29^	5,63±0,24	0,30±0,01*	1,6±0,84	2,8±0,68**^^	6,25±2,39^^
	14 сут	16,2±4,11	Желтый	1,010±0,010	0,75±0,25^^	6,13±0,47	0,15±0,09	0,81±0,16^^	3,7±2,39	7,50±2,64
	28 сут	10,7±5,9	Желтый	1,010±0,005	0,25±0,15^^^	6,25±0,14	0,08±0,04	0,31±0,47	3,1±2,39	6,75±3,76
Лозартан	2 сут	2,1±0,60**^	Мутно-розовый	1,030±0,003*	2,00±0,09***	5,50±0,29**	3,00±1,15*	14,1±2,78***^^	68,7±6,20***^	175,0±27,87***^

Примечание. * различия со значениями интактной группы достоверны при p<0,05; ** различия со значениями интактной группы достоверны при p<0,01; *** различия со значениями интактной группы достоверны при p<0,001; ^ различия со значениями контрольной группы достоверны при p<0,05; ^^ различия со значениями контрольной группы достоверны при p<0,01; ^^^ различия со значениями контрольной группы достоверны при p<0,001.

объема суточного диуреза по отношению к интактным животным (при p<0,05). Выраженная протеинурия (более 0,3 г/л) и эритроцитурия, регистрируемые на фоне олигурии, свидетельствовали о повреждении клубочков нефрона, а 10-кратное увеличение уровня глюкозы (при p<0,001) – о поражении канальцевой системы почек. В отличие от группы контроля и терапии лозартаном показатели суточного диуреза и относительной плотности после введения вазапростана и АОР достоверно не отличались от интактных животных. Нефропротективное действие вазапростана и АОР подтверждалось достоверным снижением эритроцитурии по сравнению с контролем. В этих группах регистрировали снижение протеинурии. Введение АОР предупреждало развитие выраженной глюкозурии и подтверждалось отсутствием достоверных отличий от интактной группы.

На фоне введения лозартана отмечали мутно-розовый оттенок мочи и выраженную эритроцитурию, свидетельствующие о макрогематурии. Резкое снижение объема суточного диуреза в 8 раз по отношению к интактным крысам (при p<0,01) и в 3 раза по отношению к группе контроля (при p<0,05) свидетельствовали о тяжелых нарушениях фильтрационной функции почек и формировании олигоанурической стадии ОПП.

Для этой группы были характерны гиперстенурия (при p<0,05), выраженная протеинурия (3,0±1,15 г/л) и глюкозурия (14,1±2,78 ммоль/л). Грубые нарушения биохимического и клеточного состава мочи на фоне введения лозартана позволило сделать вывод о его неблагоприятном влиянии на течение ОПП. Отсутствие влияния препаратов на уровень лейкоцитов и нитритов позволяли предположить о развитии воспаления в структурах мочевыделительной системы.

Через 7 сут после введения этиленгликоля в дозе 2/3 $ЛД_{50}$ у животных контрольной группы в суточной моче сохранялись признаки затянувшейся олигоанурической стадии ОПП, с незначительным снижением проявлений глюкозурии и эритроцитурии. Вазапростан и АОР оказывали активирующее влияние на механизмы мочеобразования. В этих группах объем суточной мочи

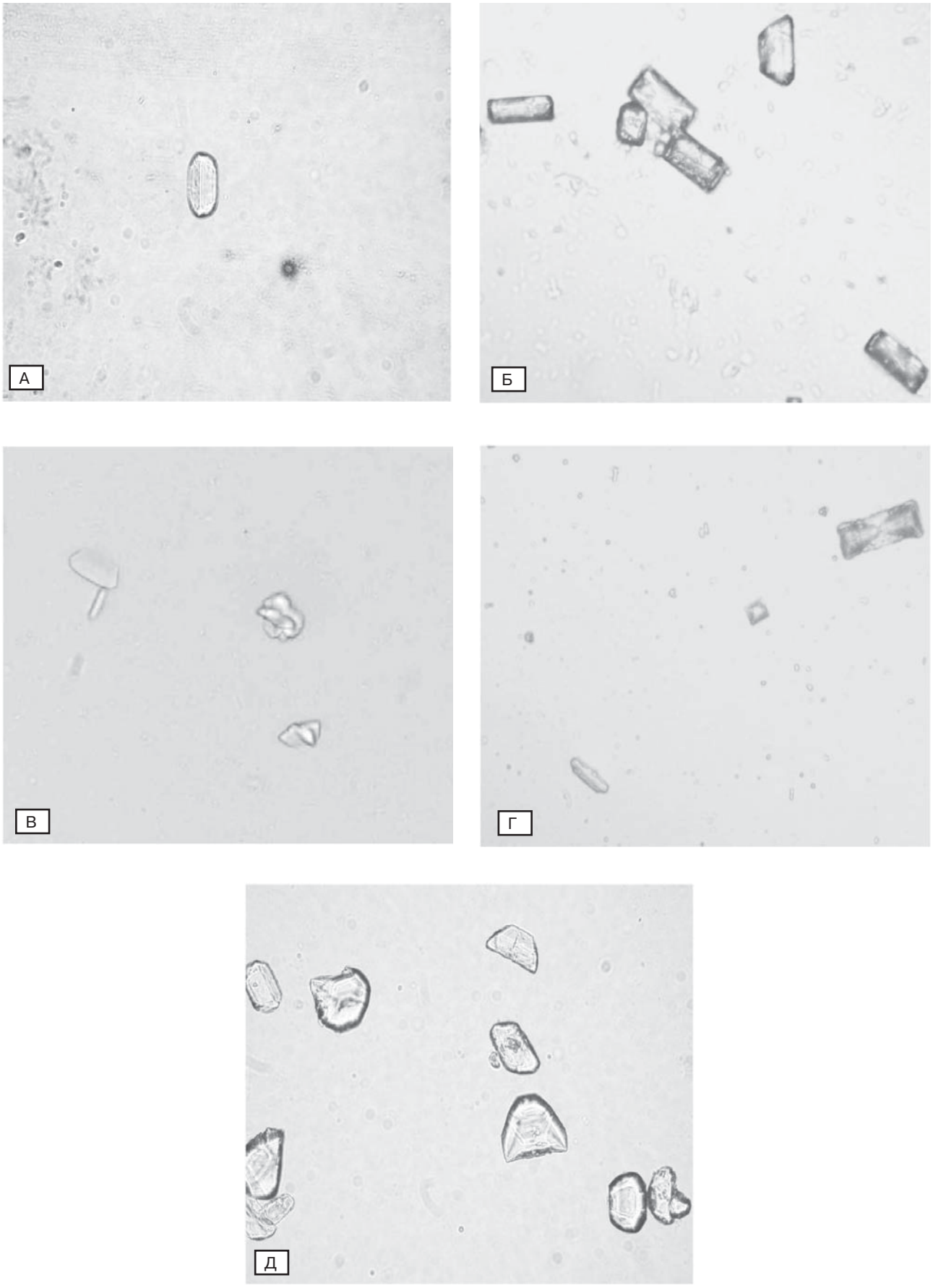

Рисунок. Микрофотография мочевого осадка у крыс на 3-е сутки после отравления этиленгликолем и введения препарата.

в 1,5 и 4 раза превышал показатели контрольной и интактной групп, что свидетельствовало о развитии полиурической стадии ОПП. Введение АОР приводило к нормализации уровня глюкозы и клеточного состава суточной мочи. Эффективность вазапростана подкреплялась снижением количества лейкоцитов. Уровень протеинурии в обеих опытных группах в 3 раза (при $p<0,05$) превышал показатель у интактных животных и мог служить признаком сохранявшейся дисфункции клубочкового аппарата почек.

Развитие у животных контрольной группы полиурии (при $p<0,05$) на фоне изостенурии (при $p<0,01$) через 14 и 28 сут после отравления этиленгликолем свидетельствовало о формировании полиурической стадии ОПП. В этот срок отмечали существенное снижение протеинурии и лейкоцитурии. На фоне терапии АОР суточный объем мочи, ее относительная плотность, уровень глюкозы и белка, а также клеточный состав соответствовали показателям интактных животных и сохранялись до окончания эксперимента. У животных, получавших терапию вазапростаном, как и через 7 сут отмечали признаки полиурии и гипостенурии.

При микроскопической оценке мочевого осадка животных контрольной группы на 3-и сутки интоксикации наблюдали выраженную кристаллурию (рисунок, Б). Оксалаты были правильной формы, преимущественно цилиндрической или трапециевидной. Размеры кристаллов во всех экспериментальных группах практически не отличались. На фоне терапии лозартаном сохранялось избыточное кристаллообразование, а их количество соотносилось с данными контрольной группы (рисунок, Д). Применение вазапростана и, в большей степени, АОК позволяло снизить проявления оксалатурии по сравнению с контролем (рисунки, В, Г).

При анализе мочевого осадка в другие сроки после отравления 7, 14 и 28 сут количество кристаллов во всех опытных группах соответствовало интактным животным (рисунок, А).

ОБСУЖДЕНИЕ

Данные литературы указывают на целесообразность использования эндотелио- и ренопротективных препаратов в качестве адъювантных средств терапии ОПП для уменьшения внутрипочечной вазоконстрикции, паравазального отека и избыточного образования радикалов [8]. Проведенное экспериментальное исследование с использованием фармакологических зондов (лозартан – уменьшает ангиотензин II опосредованную артериальную вазаконстрикцию, вазапростан – оказывает периферическое сосудорасширяющее и антиагрегантное действие, АОР – тормозит свободно-радикальные и оказывает детоксицирующее действие) позволило уточнить механизмы развития ОПП и обозначить подходы к совершенствованию терапии отравлений этиленгликолем.

Показано, что назначение ряда вазоактивных средств в остром периоде развития ОПП сопряжено с ухудшением выделительной функции почек. Ежедневное в/ж введение крысам лозартана (20 мг/кг) приводит к ранней декомпенсации ОПП и гибели более 90 % отравленных животных. При экстраполяции на человека (60 кг) по методу Улановой [9] исследованная доза лозартана (20 мг/кг) составит 200 мг, что 2-кратно превышает рекомендованную суточную дозу для человека. Очевидно, что превышение дозы препарата могло спровоцировать развитие побочных эффектов в условиях ОПП. Об усугублении тяжести поражения ткани почек через 2 сут достоверно свидетельствует: более чем 3-кратное по сравнению с контролем повышение креатинина и 8- и 18-кратное увеличение мочевины в сыворотке крови относительно показателей животных в контрольной и интактной группе, соответственно, более чем 2-кратное снижение объема суточного диуреза по отношению к интактным животным. Выраженная протеинурия (более 0,3 г/л) и эритроцитурия на фоне олигурии свидетельствуют о повреждении клубочков нефрона, а 10-кратное увеличение уровня глюкозы (при $p<0,001$) по сравнению с контролем – о поражении канальцевой системы почек. Избыточное кристаллообразование у животных контрольной группы и группы, получавшей лозартан, также может рассматриваться как диагностический признак развития ОПП и вторичный фактор повреждения почек в результате обтурационных постренальных расстройств. Очевидно, что эти процессы на фоне нарастания ацидоза, равно как и продолжительная вазодилатация артериол в результате блокады рецепторов ангиотензина II, могли усилить нефротоксическое действие этиленгликоля и его метаболитов в отношении ткани почек.

Отчетливое положительное влияние на течение ОПП, вызванной этиленгликолем, оказывали препарат простагландина Е вазапростан и АОР. На фоне курсового применения вазапростана показатель гибели животных уменьшался до 3,8 %, а после терапии АОР был достоверно ниже значений контрольной группы (23 %). Введение вазапростана, в отличие от АОР, предупреждало увеличение креатинина и мочевины в сыворотке крови крыс через 2 сут после отравления. Такие эффекты

препарата могли быть реализованы посредством улучшения гемомикроциркуляции ткани почек и доказывают необходимость назначения эндотелиопротективных препаратов в ранний период интоксикации этиленгликолем. Показано, что вазапростан и АОР оказывали активирующее влияние на механизмы мочеобразования и уменьшали проявления оксалатурии на 3-и сутки интоксикации. В этих группах через 7 сут после отравления объем суточной мочи в 1,5 и 4 раза превышал показатели в контрольной и интактной группе, что свидетельствовало о развитии полиурической стадии ОПП. На фоне терапии АОР в период 14–28 сут после отравления этиленгликолем суточный объем мочи, ее относительная плотность, уровень глюкозы и белка, а также клеточный состав соответствовали показателям интактных крыс. У животных, получавших терапию вазапростаном, до конца эксперимента сохранялись признаки полиурии и гипостенурии. Полученные результаты позволяют рассматривать активацию процессов свободнорадикального окисления и нарушение гемомикроции в качестве одного из важных вторичных механизмов токсического действия этиленгликоля на ткань почек и рекомендовать назначение АОР для ускорения обратного развития ОПП.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Применение лозартана у крыс в дозе 20 мг/кг на фоне отравления этиленгликолем сопряжено с риском перехода ОПП в стадию декомпенсации. Введение вазапростана и АОР ускоряет обратное развитие этиленгликоль-индуцированной ОПП. Через 7 сут после отравления этиленгликолем объем суточной мочи в 1,5 и 4 раза превышает показатели у животных в контрольной и интактной группе. Вазапростан достоверно уменьшает проявления азотемии у крыс через 2 сут после отравления этиленгликолем.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Adhiyaman V. Nephrotoxicity in the elderly due to co-prescription of angiotensin converting enzyme inhibitors and nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *J R Soc Med* 2001; 94 (10): 512-514

2. De Broe ME. Clinical nephrotoxins. Renal injury from drugs and chemicals, Second Edition. *Springer Science* 2004; 712

3. Tarloff JB, Lash LH. Toxicology of the Kidney, 3-rd Edition (Target Organ Toxicology Series). *Inform HealthCare* 2004; 1200

4. Пермяков АВ, Витер ВИ, Неволин НИ. Судебно-медицинская гистология Руководство для врачей. (Изд. второе, перераб. и доп.). Экспертиза, Ижевск-Екатеринбург, 2003; 214

5. Sun D, Liu CX, Ma YY, Zhang L. Protective effect of prostaglandin E_1 on renal microvascular injury in rats of acute aristolochic acid nephropathy. *Ren Fail* 2011; 33 (2): 225-232

6. Li JS, Sharifi AM, Schiffrin EL. Effect of AT1 angiotensin-receptor blockade on structure and function of small arteries in SHR. *J Cardiovasc Pharmacol* 1997; 30 (1): 75-83

7. Фомичев АВ. Оценка нарушений умственной и физической работоспособности при острых нетяжелых отравлениях нейротропными веществами и их фармакологическая коррекция антиоксидантами. Автореф. дисс. ... канд. мед. наук, ВМедА, СПб, 2004; 38

8. Caravati EM, Erdman AR, Christianson G et al. Ethylene glycol exposure: an evidence-based consensus guideline for out-of-hospital management. *Clin Toxicol* 2005; 43: 327–345

9. Хабриев РУ. Руководство по экспериментальному (доклиничесому) изучению новых фармакологических веществ. «Медицина», М., 2005; 102

Поступила в редакцию 18.02.2013 г.
Принята в печать 27.03.2013 г.