13. *Ярулин Х. Х.* Клиническая реоэнцефалография.— М. : Медицина, 1967.— 276 с.
14. *Ingvar D. H., Risberg I.* Increase of regional cerebral blood flow during mental effort in normals and patients with focal brain disorders // Exp. Brain Res.— 1967.— N 3.— P. 195—211.
15. *Lopriore V., Mazzuero G., Tavazzi T.* Limiti dello stress mentale come strumento di screening valutativa nell infario miocardico recento // G. ital. cardiol.— 1985.— 13, N 3.— P. 266—272.
16. *Stampfer H. G., Basar E.* Does frequency analysis lead to better understanding of human event related potentials // Int. J. Neurosci.— 1985.— 5, N 3/4.— P. 181—186.

Киев. пед. ин-т им. А. М. Горького
М-ва просвещения УССР

Материал поступил в редакцию 10.10.87

УДК 612.463.4:612.461.238

Э. Ф. Баринов, А. Г. Кот

Изменения локального кровотока единственной почки при хронической блокаде холинергической медиации

Несмотря на преимущественно адренергическую иннервацию почки, важность парасимпатического звена и медиатора ацетилхолина в регуляции ее многогранных функций и тканевого метаболизма сегодня бесспорна. Так, в коре почек гистохимически обнаружены холинергические нервные волокна, что подтверждает результаты нейрогистологических исследований дегенерирующих после ваготомии нервов и объясняет факт снижения в денервированной почке внутритканевого содержания гистамина как маркера парасимпатической медиации [9, 10]. Исследования последних лет указывают на определенную роль холинергических агентов в регуляции канальцевого транспорта [4] и эндокринной функции почки [8]. А такие факты, как торможение гуанилатциклазной системы, депрессия генома и синтеза белка в коре почки при ее инкубации в среде с атропином [13], наличие в структуре почечной натрий-калиевой АТФазы субъединицы холинорецептора [6], являются прямым доказательством эрготрофотропной роли парасимпатических нервов в почке. Об этом свидетельствуют и данные о подавлении компенсаторного роста почки в условиях ваготомии [12]. Сведения о роли парасимпатического медиатора в регуляции ренальной гемодинамики малочисленны и противоречивы. Так, например, наряду с мнением о вазодилаторном эффекте холинергических нервов и ацетилхолина на почечные сосуды имеются и противоположные [14]. Сведений о влиянии парасимпатической денервации на единственную почку в доступной литературе нет. Вместе с тем этот вопрос представляется важным и информативным, поскольку исследование внутриорганного кровообращения почки как фактора реализации нервной трофики в условиях выключения медиаторной функции холинергических нервов может способствовать более глубокому пониманию механизмов компенсаторной гипертрофии единственной почки, а также дальнейшему поиску патогенетических ключей к разрешению проблемы коррекции нейродистрофического процесса в почечном трансплантате.

Модель парасимпатической денервации почки посредством стволовой ваготомии представляется неудачной, поскольку пересечение блуждающих нервов непременно сопряжено с выключением части афферентных и симпатических путей, прекращением в них аксонного транспорта, а также дополнительной механической травмой животного. Кроме того, ваготомия не обеспечивает полной парасимпатической денервации почки, поскольку существует второй источник ее холинергической иннервации — крестцовое сплетение, формирующее тазовые нервы, ко-

торые по стенкам мочеточника входят в паренхиму почки [9]. Более адекватным подходом к исследованию выключения холинергической иннервации на внутриорганную гемодинамику единственной почки нам представляется непрерывная фармакологическая блокада мускариновых рецепторов, через которые опосредуются медиаторные влияния этого отдела вегетативной нервной системы на исследуемый орган [4]. Поэтому целью нашей работы было динамическое исследование локальных кровотоков коры и медуллы почки при развитии в ней компенсаторной гипертрофии в условиях длительной непрерывной транссинаптической блокады холинергической иннервации.

Методика

Эксперименты выполнены на 76 крысах линии Вистар, 70 из которых были подвергнуты правосторонней нефрэктомии, остальные — ложной операции под гексеналовым (40 мг/кг) наркозом. Нефрэктомированным животным I серии (35 крыс) ежедневно двукратно подкожно вводили сернокислый атропин (по 30 мг/кг), нефрэктомированные животные II серии (35 крыс с компенсаторно-гипертрофирующейся почкой, или КГП) и ложнооперированные (6 крыс, контроль) получали инъекции физраствора.

Исследования внутриорганной гемодинамики опытных почек проводили всегда в дневное время на высоте фармакологического эффекта атропина через 4, 7, 15, 30, 60, 90 и 120 сут после начала эксперимента, используя для оценки общего кровотока почки метод реографии, а для оценки кровотоков в корковом и мозговом слоях — метод клиренса ингалированного водорода [11].

С целью стандартизации опытов животных наркотизировали нембуталом (50 мг/кг) и посредством срединной лапаротомии обнажали опытную почку на термостатируемом операционном столике. Контроль за системной гемодинамикой осуществляли посредством записи ЭКГ на «ЭЛКАР» во втором стандартном отведении, а также регистрации параметров артериального давления (АД) с помощью датчика электроманометра ЕМ 2-01, соединенного с катетером в бедренной артерии. Пластинчатые микроэлектроды реографа РГ 4-01 прикрепляли к полюсам почки, после чего измеряли общий импеданс органа и регистрировали прямую и дифференцированную реограммы параллельно с записью экспонент клиренса водорода. Последнее осуществляли на шестиканальном регистраторе-самописце П 338-6П при ширине записи 100 мм и скорости протяжки ленты 12 мм/мин. Для этого после ингаляционного насыщения ткани газом использовали датчик, содержащий два игольчатых застекленных платиновых электрода длиной 1 и 4 мм, на которые после погружения их в ткань почки задавали напряжение 500 мВ. Такая длина электродов топологически точно обеспечивала измерение локальных перитубулярных кровотоков в корковом и внутреннем мозговом слоях почки. К регистрации параметров почечной гемодинамики приступали при стабильном АД и устойчивых значениях частоты сердечных сокращений (ЧСС) и дыхания. Расчет объемной скорости суммарного кровотока почки (СКП) и локальных кровотоков почки (ЛКП) в коре и медулле производили по регистрируемым реограммам и клиренсовым кривым-экспонентам с использованием следующих формул:

$$\text{СКП} = \rho \cdot \frac{l^2}{R^2} \cdot \frac{dl}{dt} \cdot T \cdot \nu \ (\text{мл/мин}),$$

где ρ — удельное сопротивление, l — расстояние между электродами, R — общий импеданс органа, dl/dt — прирост сопротивления (производная дифференцированной реонефрограммы), T — период изгнания, ν — ЧСС и

$$\text{ЛКП} = 0{,}693/T_{1/2} \ (\text{мл} \cdot \text{мин}^{-1} \cdot \text{г}^{-1}),$$

где $T_{1/2}$ — период полувыведения газа [1, 11].

У каждого из пяти животных, взятых в эксперимент в соответствующий срок исследования, реограммы и пары клиренсовых кривых (кора—медулла) записывали по 2—3 раза со сменой локализации датчика в органе. Расположение игольчатых электродов контролировали макроскопически после электролитического разрушения ткани в области их концов после изъятия и взвешивания органа по окончании каждого опыта. Результаты обрабатывали статистически с использованием критерия t Стьюдента.

Результаты и их обсуждение

Масса единственной почки в условиях непрерывной атропинизации к 60-м суткам составляла 59 %, а компенсаторно-гипертрофирующейся почки — 68 % массы обеих почек ложнооперированных животных — (1430±10) мг. К концу эксперимента эти значения составили соответственно 61 и 72 % при массе обеих почек контроля в этот же срок 1650 мг. Полученные результаты свидетельствуют об угнетающем влиянии парасимпатической денервации на компенсаторную гипетрофию почки. Известно, что увеличение оставшейся в организме единственной почки находится в прямой зависимости от интенсивности ее кровоснабжения [5]. С этой точки зрения представляло интерес выяснить удельный вклад блокады парасимпатической иннервации в опосредование (через системное и внутриорганное кровообращение) отрицательного трофического эффекта при развитии компенсаторной гипертрофии почки.

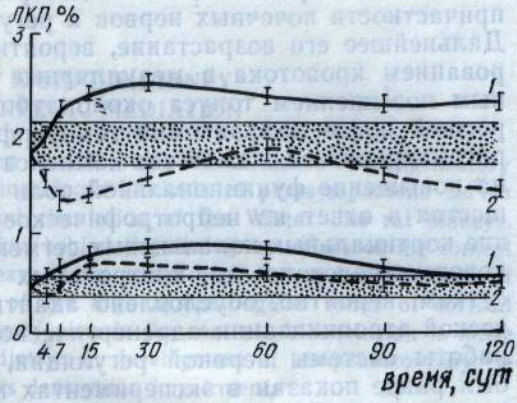
Сравнение исследуемых параметров системной гемодинамики во всех группах в течение эксперимента выявило положительный хронотропный эффект атропинизации, что выразилось в достоверном повышении ЧСС в среднем на 19 %. Наряду с этим динамические измерения АД в течение всех экспериментов не обнаружили существенных различий опытной и контрольной серий — значения этого параметра находились в пределах (111±7) мм рт. ст., что в общем исключало влияние системных гемодинамических сдвигов при атропинизации на перфузионное давление в почечной артерии. Но степень кровоснабжения паренхимы почки зависит, как известно, не только от системного артериального давления, но и от состояния миогенного тонуса околоклубочковых артериол [11]. Поэтому регистрируемую в каждом опыте скорость локальных кровотоков сопоставляли с таковой общего кровотока через почку, пересчитанной на 1 г ткани, т. е. удельным органным кровотоком.

Результаты исследований гемодинамики контрольных почек показали, что удельная скорость органного ренального кровотока ложнооперированных животных составляет (1,42±0,09) мл·мин$^{-1}$·г$^{-1}$. При этом скорость локальных кровотоков коры и медуллы интактной почки составила (1,8±0,23) и (0,45±0,11) соответственно, что согласуется с известными данными [1]. Необходимо отметить, что локальные тканевые кровотоки, измеренные в наших исследованиях концевыми электродами в интракортикальной зоне опытных и контрольных почек, представляют собой так называемый нутритивный, или питающий, кровоток, отражающий интенсивность кровоснабжения тубулярной системы коры — извитых канальцев и корковых отделов собирательных трубок, косвенно лишь отражая уровень другой части кортикального кровотока — гломерулярного, поскольку зарегистрированные параметры предопределяются поступлением крови из эфферентной артериолы в корковое межканальцевое микроциркуляторное русло. В свою очередь, локальный медуллярный перитубулярный кровоток отражает интенсивность кровообращения прямых сосудов и их ответвлений в пирамиде, т. е. кровоснабжение петель Генле и собирательных трубок соответственно топологии расположения кончика «медуллярного» электрода датчика.

Высокий уровень кровоснабжения единственной почки служит одним из пусковых и ведущих механизмов компенсаторной гипертрофии, что согласуется с полученными результатами динамических исследований тканевых кровотоков. После нефрэктомии суммарный кровоток оставшейся почки прогрессивно нарастал до 30-х суток, увеличиваясь при этом интенсивнее (с большей скоростью), чем компенсаторный рост органа. Так, к концу первого месяца эксперимента, средняя удельная скорость органного кровотока через КГП составила 1,83 мл·мин$^{-1}$·г$^{-1}$, после чего до конца эксперимента исследуемый параметр оставался в близких к этим пределах, т. е. дальнейшее увеличение общего кровотока

через единственную почку происходило параллельно с нарастанием ее массы.

Динамическое исследование топологических сдвигов локальных кровотоков КГП показало, что прогрессирующее усиление гемоперфузии канальцевой системы коры длилось в наших опытах также до 30-х суток, превысив к этому сроку значение показателей контрольной группы на 35 % с последующим снижением до (2,26±0,13) мг·мин$^{-1}$·г$^{-1}$, т. е. до значений, которые были все же больше контрольных. Аналогич-



Изменения удельной скорости локального кортикального (*а*) и локального интрамедуллярного (*б*) кровотоков единственной почки при компенсаторной гипертрофии (*1*) и в условиях хронической фармакологической блокады парасимпатической иннервации (*2*). Точками обозначен диапазон контрольных значений.

ные динамические сдвиги претерпевал и интрамедуллярный кровоток, нарастая до 60-х суток и постепенно снижаясь к концу эксперимента до значений, близких к таковым ложнооперированных животных (рисунок).

Парасимпатическая денервация животных, несмотря на отмеченное выше отсутствие достоверных сдвигов системной гемодинамики, существенным образом отразилось на внутриорганном почечном кровообращении, особенно на интенсивности его питающих кровотоков в кортикальной и интрамедуллярной зонах. При этом удельная скорость СКП I серии нарастала медленнее и продолжительнее, чем во II, составив максимум — (1,6±0,09) мл·мин$^{-1}$·г$^{-1}$ к концу второго месяца эксперимента. Особо следует отметить, что в условиях этого небольшого различия СКП в двух сериях выключение парасимпатической медиации также существенно сказалось на интенсивности питающих кровотоков. Это выразилось в том, что наряду с гиперперфузией коры КГП на всем протяжении эксперимента в почке животных с парасимпатической денервацией отмечали резкое снижение кортикального перитубулярного кровотока, которое достигало максимума на 7-е сутки, составив (1,27±±0,13) мл·мин$^{-1}$·г$^{-1}$, что почти на 30 % отличалось от контрольных значений и на 65 % — от значений соответствующих параметров КГП. Последующий сдвиг значений коркового кровотока в диапазон контрольных значений после 60-х суток вновь сменился депрессией этих показателей до значений, достоверно меньших контрольных (см. рисунок).

Отличались от КГП и изменения медуллярного кровотока. Несмотря на нефрэктомию, значения локального кровотока внутреннего мозгового вещества оставшейся почки при непрерывной атропинизации в течение первой недели не выходили из диапазона контрольных значений. После увеличения этого параметра на протяжении 15—30-х суток в последующем было зарегистрировано его снижение до значения медуллярного кровотока ложнооперированных животных. Следовательно, интрамедуллярный кровоток в опытной серии на всем протяжении эксперимента был ниже соответствующего КГП (см. рисунок).

Результаты исследований показывают, что выключение парасимпатических влияний небезразлично для внутриорганной гемодинамики почки. Об этом прямо свидетельствуют сниженные значения питающего

кровотока коры, что созвучно с известными данными клиренсовых опытов, обнаруживших в условиях угнетения холинергической иннервации снижение фильтрации и некоторых транспортных процессов, происходящих в канальцах [4, 15]. Это объясняется прежде всего «обнажением» при парасимпатической денервации высокого исходного тонуса симпатических почечных нервов и возникновением в связи с этим констрикции кортикальных артериол. Торможение в течение первой недели эксперимента также и медуллярного кровотока, по-видимому, связано с аналогичной причиной, что подтверждается данными последних лет о причастности почечных нервов к регуляции тонуса прямых сосудов [1]. Дальнейшее его возрастание, вероятно, обусловлено частичным шунтированием кровотока в медуллярные сосуды, связанного с симпатогенным повышением тонуса околоклубочковых артериол в условиях возросшей после нефрэктомии гемоперфузии оставшейся почки и должно рассматриваться в качестве компенсаторного механизма, направленного на повышение функциональной роли тубулярной системы мозгового вещества в ответ на нейротрофическое и «гемодинамическое» повреждение кортикальных канальцевых сегментов. Временное выравнивание коркового кровотока до контрольных значений, происходящее к 60-м суткам, вероятно, обусловлено адаптивным снижением на фоне хронической атропинизации адренергической медиации для уравновешивания работы системы нервной регуляции, поскольку аналогичный феномен был ранее показан в экспериментах на животных с парасимпатической денервацией [7].

Следует также отметить, что существенное снижение на большем протяжении эксперимента удельной скорости перитубулярных кортикального и интрамуллярного кровотоков и небольшое «отставание» объемной скорости общего кровотока единственной почки животных с парасимпатической денервацией от этого показателя КГП объяснимо только возможным увеличением удельной скорости гломерулярного кровотока в опытной серии. Это с позиций механизмов интраренальной гемоциркуляции может быть обусловлено лишь преобладанием в этих условиях тонуса эфферентной артериолы. В плане других возможных причин нарушения внутрипочечной гемодинамики нельзя игнорировать факт влияния атропинизации на выработку вазопрессина, а также прямой трофический метаболический эффект выключения влияний парасимпатических нервов, индуцирующий через мускариновые рецепторы и гуанилатциклазную систему пластические процессы тканей почки [2, 13]. Поэтому вполне логично предположить, что помимо упомянутых одна из причин недостаточного кровоснабжения тубулярной системы в поздние сроки выключения холинергической медиации — угнетение новообразования сосудов в микроциркуляторном русле коры единственной «растущей» почки, где в нормальных условиях отмечается максимальное парциальное увеличение тубулярной массы при компенсаторной гипетрофии [3].

Резюмируя вышеизложенное, следует отметить, что хроническая непрерывная фармакологическая блокада парасимпатической иннервации приводит к двухфазному снижению кортикального кровотока единственной почки, первый максимум которого приходится на 7-е сутки после «включения» модели. Выравнивание кровотока к 60-м суткам эксперимента сменяется повторным периодом его снижения. Уменьшение этого показателя в ранние сроки может быть обусловлено симпатогенной вазоконстрикцией околоклубочковых артериол, что, в свою очередь, вызывает повышение первично сниженного локального медуллярного кровотока. Тенденция к снижению питающего перитубулярного кровотока в коре в поздние сроки гипертрофии почки в условиях парасимпатической денервации, по-видимому, связана с нарушением трофических влияний ацетилхолина и гуанилатциклазной системы как триггеров клеточного роста гиперплазии [2, 13] на пластические процессы, в частности, на адекватный ангиогенез в условиях нарастающей тубулярной массы коры. Поэтому не вызывает сомнения, что хроническая не-

достаточность кровоснабжения корковых сегментов канальцевой системы единственной почки при парасимпатической денервации является одной из ведущих причин угнетения компенсаторной гипертрофии, что не может не отразиться на состоянии ее тубулярных транспортных функций и позволяет говорить о значимой роли парасимпатической иннервации в регуляции трофико-пластических процессов единственной почки прямым метаболическим путем и непрямым — опосредованным внутриорганной гемодинамикой.

E. F. Barinov, A. G. Kot

CHANGES IN LOCAL BLOOD FLOW OF A SINGLE KIDNEY WITH CHRONIC BLOCKADE OF CHOLINERGIC MEDIATION

The method of hydrogen clearance has been used to study the influence of compensatory hypertrophy and continuous 120-day pharmacologic blockade of parasympathetic nerves by atropin on interorgan peritubular blood circulation of the Wistar line rat kidneys. Reliable «lagging» of the cortical blood flow behind the analogous values of the control group with a single kidney is noted. Decrease of the cortex perfusion under conditions of cholinergic blockade is due to «baring» of the high sympathogenic tonus of cortical vessels in spite of postnephrectomic hyperperfusion in the control. A conclusion is made concerning significance of cholinergic mediation in development of compensatory hypertrophy of a single kidney in syndrome of its denervaton impairment.

Medical Institute, Ministry of Public Health
of the Ukrainian SSR, Donetsk

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. *Ганич Ю. Я., Сучков В. В., Креер А. Х., Кёлер М.* Центрогенная артериальная гипертензия и локальный кровоток почки: доказательство нервной регуляции медуллярного кровообращения // Физиол. журн. СССР.— 1984.— № 1.— С. 48—55.
2. *Голиков С. Н., Долго-Сабуров В. Г., Елаев Н. Р., Кулешов В. И.* Холинэргическая регуляция биохимических систем клетки.— М. : Медицина, 1985.— 224 с.
3. *Зуфаров К. А.* Структурные основы компенсаторно-приспособительных процессов.— Ташкент, 1976.— 120 с.
4. *Маврин М. И.* Влияние блуждающих нервов на гемодинамику и канальцевую деятельность почек // Бюл. эксперим. биологии и медицины.— 1974.— **78**, № 9.— С. 17—18.
5. *Мельман Е. П., Шутка Б. В.* Функциональная морфология повреждающих факторов трансплантации почки // Успехи совр. биологии.— 1986.— **102**, № 1.— С. 109—125.
6. *Мустафин А. М., Есырев О. В., Даниленко М. П.* Исследование холинэргической регуляции активности натрий-калиевой АТФазы из почки свиньи // Бюл. эксперим. биологии и медицины.— 1984.— **98**, № 11.— С. 542—543.
7. *Мухаммедов А.* Исследование гомеостаза у химически десимпатизированных животных: Автореф. дис. ... д-ра биол. наук.— Минск, 1982.— 38 с.
8. *Федоров В. И.* Воздействия парасимпатических агентов на секрецию ренина // Бюл. эксперим. биологии и медицины.— 1984.—**97**, № 3.— С. 305—307.
9. *Швалев В. Н.* Иннервация почек.— Л. : Наука, 1965.— 230 с.
10. *Шумаков В. И., Онищенко Н. А., Кирпатовский В. И.* Фармакологическая защита трансплантата.— М. : Медицина, 1983.— 232 с.
11. *Aukland K.* Renal blood flow // Kidney and urinary tract physiology.— 1976.— **11**.— P. 23—79.
12. *Cerendai I., Nemeskeri A., Halasz B.* Unilateral vagotomy inhibits compensatory kidney growth, after unilateral nephrectomy in rats // Acta physiol. hung.— 1986.— **68**, N 2.— P. 171—173.
13. *De Rubertis F. R., Craven P. A.* Calcium-dependent regulation of cyclic GMP in renal cortex: effects of ionophore A — 23187 and tetracaine and evidence for independent control of cyclic AMP // Metabolism.— 1976.— **25**, N 1.— P. 1113—1115.
14. *Maines J. E., Williams R. L., Pearson J. E.* Acetylcholine vasoconstriction induced by guanethidine and phenoxybenzamine in kidney // Amer. J. Physiol.— 1972.— **222**, N 4.— P. 829—836.
15. *Mercer P. F.* Effect of bilateral vagotomy on renal function in the rat // Can. J. Physiol. Pharmacol.— 1971.— **49**, N 5.— P. 420—426.

Донец. мед. ин-т
М-ва здравоохранения УССР

Материал поступил в редакцию 10.02.88