

РЕЦЕНЗИЯ

на квалификационную работу аспиранта кафедры нормальной физиологии
СОГМА Ислаева Алтынбека Азраткуловича «Физиологические механизмы
предупреждения экспериментальных нефропатий»

В современном мире 10% людей страдают хроническими заболеваниями почек, и ежегодно примерно 58 миллионов из них умирают от патологий почек. В России тяжелыми заболеваниями почек страдают 15 миллионов населения. Несмотря на определенные успехи в лечении хронической болезни почек, полного излечения больных достичь удается крайне редко. Разные по этиологии состояния, входящие в группу хронической болезни почек, имеют как особенные, так и общие патогенетические механизмы, что делает особенно актуальным экспериментальное моделирование и изучение этих патологических процессов, получивших общее наименование нефропатий. Среди экспериментальных нефропатий токсического генеза одной из широко изучаемых является рабдомиолиз-индуцированная глицериновая модель нефропатии. Однако, способов профилактики развития этой модели патологии крайне мало. Современный уровень развития общества способствует нарастающей антропогенной нагрузке на окружающую среду, приводя к накоплению в ней и, соответственно, поступлению в организм вредных веществ, в частности тяжелых металлов. Последние в свою очередь способны вызывать нарушения функции почек как основного органа выделения. Однако, особенности развития рабдомиолиз-индуцированной нефропатии в условиях токсического действия тяжелых металлов ранее не изучались.

Особое место среди нефропатий занимают ишемически-реперфузионные повреждения почек, изучение патогенеза которых широко проводилось в связи с развитием трансплантологии. Здесь также следует отметить недостаточно изученное направление профилактики нефропатии, а в отношении особенностей формирования и профилактики патологии в

условиях интоксикации тяжелыми металлами исследований практически не проводилось.

Анализ литературы и собственные исследования позволили аспиранту установить, что в патогенезе как рабдомиолиз-индуцированной нефропатии, так и ишемически-реперфузионного повреждения почек существенную роль играют процессы перекисного окисления липидов. В этой связи А.А.Ислаев вполне обоснованно изучает профилактирующие эффекты ацизола, являющегося не только антигипоксантом, но и активным ингибитором процессов перекисного окисления липидов.

Таким образом, все вышесказанное позволяет считать, что квалификационная работа аспиранта выполнена на актуальную тему, как в практическом, так и в теоретическом аспектах.

Цель экспериментального исследования и конкретные задачи ее достижения сформулированы четко и вполне обоснованно.

Методический уровень работы не вызывает вопросов. Эксперименты выполнены на 240 крысах линии Вистар, в количестве, достаточном для получения достоверных результатов. Животные были разделены на 11 опытных групп в соответствии с поставленными задачами исследования, при этом специальные группы составляли контрольные крысы. Аспирант использовал классические методы изучения процессов мочеобразования, экскреции воды, электролитов и белка. Изучение липопероксидации проводилось с исследованием содержания продуктов перекисного окисления (малонового диальдегида и гидроперекисей) и активности ферментов антиоксидантной системы – каталазы и супероксиддисмутазы. Изучение функции почек и липопероксидации производилось спустя 2 недели и один месяц воспроизведения патологических процессов у интактных крыс, у крыс с профилактирующим применением ацизола, у животных на фоне применения свинцовой интоксикации и моделирования нефропатии, а также при использовании в последнем случае профилактического введения ацизола.

Полученные цифровые результаты были обработаны статистически с помощью метода непараметрической статистики по U-критерию Манна-Уитни.

В результате проведенных исследований аспиранту удалось получить результаты, отличающиеся существенной новизной. Так, установлено, что глицериновое поражение сопровождалось изменением водовыделительной функции почек. На 14-е сутки экспериментальной нефропатии отмечается снижение объема выделенной мочи, что было обусловлено достоверным снижением скорости клубочковой фильтрации, несмотря на снижение и реабсорбции воды. В поздние сроки исследований объем диуреза был увеличен за счет некоторого восстановления скорости ультрафильтрации в условиях сохранения R_{H_2O} на низком уровне. После применения ацизола в течение 2-х недель отмечается трехкратное повышение 6-часового спонтанного диуреза, даже в сравнении со значениями интактных животных. Диуретический эффект был обусловлен резким увеличением скорости клубочковой фильтрации, тогда как реабсорбция воды восстанавливалась до уровня фоновых значений. При исследовании диуреза на 30-е сутки было обнаружено снижение объема 6-ти часового диуреза в сравнении с показателями на 14-е сутки, но в то же время он был достоверно выше фонового уровня. Снижение объема диуреза было также обусловлено изменениями клубочковой ультрафильтрации.

Одной из характеристик, позволяющих оценить степень почечного повреждения, является содержание белка в моче. На второй неделе глицериновой нефропатии наблюдается повышение содержания белка почти в три раза. К четвертой неделе явление протеинурии сохраняется, но становится менее выраженным. У животных с введением ацизола содержание белка в моче в двухнедельный срок соответствует данным, полученным на 30-е сутки у животных с глицериновым почечным повреждением. На 4-ой неделе эксперимента концентрация белка в моче восстанавливается до исходных фоновых значений. Таким образом,

применение ацизола уменьшает степень почечного повреждения, что отражает снижение уровня протеинурии.

Применение ацизола у животных с почечным повреждением значительно увеличивало экскрецию натрия за счет прироста фильтрационного заряда катиона, при том, что относительная канальцевая реабсорбция натрия оставалась на неизменно высоком уровне. Аналогичные сдвиги при введении ацизола прослеживаются и для калия.

При исследовании состояния перекисного окисления липидов у животных с введением ацизола уровень малонового диальдегида был достоверно ниже, чем у животных с глицериновым поражением почек. Содержание гидроперекисей, повышенное при нефропатии, на фоне введения ацизола восстанавливалось до фоновых значений. Изучение активности ферментов антиоксидантной системы показало, что снижение степени липопероксидации под влиянием ацизола при глицериновой нефропатии обусловлено активацией ферментов антиоксидантной системы.

В условиях ишемически-реперфузионной нефропатии, спустя час ишемии и последующей реперфузии отмечалось резкое увеличение содержания продуктов перекисного окисления липидов, что было выражено в 2 раза спустя месяц реперфузии. Активность каталазы резко уменьшалась. Применение ацизола восстанавливало активность ферментов, снижая содержание продуктов пероксидации.

Использование ацизола восстанавливало сниженный при реперфузионном поражении через 14 дней объем диуреза за счет роста клубочковой фильтрации и снижения канальцевой реабсорбции воды, восстанавливались и экскреция электролитов, резко уменьшалась протеинурия.

В условиях интоксикации свинцом как при создании модели глицериновой нефропатии, так и при ишемически-реперфузионной модели отмечалась более выраженная активация процессов перекисного окисления липидов, чем при изолированных моделях нефропатии. При этом прирост

продуктов пероксидации сопровождался подавлением активности ферментов антиоксидантной системы. Применение ацизола существенно ослабляло эти эффекты до уровней меньших, чем при изолированных нефропатиях. Более выраженные сдвиги процессов мочеобразования и протеинурия при сочетании моделей нефропатии с интоксикацией свинцов под влиянием применения ацизола ослаблялись значительно, чем при изолированных нефропатиях.

Таким образом, в квалификационной работе А.А.Ислаева доказано, что при разных моделях нефропатии одним из ведущих патогенетических механизмов является активирование процессов перекисного окисления липидов, а применение ацизола, стимулирующего активность ферментов антиоксидантной защиты, способствует уменьшению интенсивности признаков нефропатии.

Новизна полученных результатов подчеркивается получение патента на изобретение. Установленные закономерности имеют существенную научную и практическую значимость, не только в связи с тем, что раскрывают ранее не известные общие аспекты патогенеза нефропатий, но и в связи с обоснованием необходимости применения при нефропатиях препаратов с антиоксидантными свойствами.

Считаю, что представленная работа аспиранта А.А.Ислаева может быть зачтена в качестве квалификационной, заслуживает высокой оценки и может быть рекомендована к представлению к защите в виде кандидатской диссертации.

РЕЦЕНЗЕНТ: ведущий научный сотрудник отдела патобиохимии Института биомедицинских исследований – филиала Владикавказского научного центра РАН, доктор медицинских наук, профессор

Ф.С.Дзугкоева

Дзуг



Подпись

Уд секретаря

Ф.С. Дзугкоева

Дзугкоева

заверено

Дзугкоева Л.Р.