

На правах рукописи

МОЛЧАНОВ Дмитрий Владимирович

Почки при гипероксии

14.03.03 – Патологическая физиология

Автореферат монографии на соискание ученой степени

доктора медицинских наук

Москва – 2015 г.

Работа выполнена в Государственном бюджетном образовательном учреждении высшего профессионального образования «Воронежская государственная медицинская академия им. Н.Н. Бурденко» Минздрава РФ,

Обособленном структурном подразделении «НИКИ педиатрии» ГБОУ ВПО «РНИМУ им. Н. И. Пирогова» Минздрава РФ.

Официальные оппоненты:

Савилов Павел Николаевич, доктор медицинских наук, профессор, врач анестезиолог-реаниматолог ТОГБУЗ "Тамбовская ЦРБ".

Осокина Галина Григорьевна, доктор медицинских наук, главный врач Обособленного структурного подразделения «НИКИ педиатрии» ГБОУ ВПО «РНИМУ им. Н. И. Пирогова» Минздрава РФ.

Непомнящих Владимир Алексеевич, доктор медицинских наук, профессор, академик РАЕ, профессор Национального медико-хирургического центра им. Н. И. Пирогова.

Ведущее учреждение: Российская академия медико-социальной реабилитации, г. Москва

Защита диссертации состоится «_____» _____ 2015 г. в 16 часов на заседании диссертационного совета Д.001.014.51 по адресу: 123007, Москва, ул. 5-я Магистральная, д.14, стр.1

С монографией можно ознакомиться в библиотеке Института регенеративной биомедицины Российской академии естественных наук.

Автореферат монографии разослан «_____» _____ 2015 г.

Учёный секретарь диссертационного совета
доктор медицинских наук, профессор

А. Э. Горбунов

Актуальность. Одной из главных проблем гипербарической медицины, которая мешает её более широкому внедрению в клиническую практику, как в России, так и за рубежом, является отсутствие единства среди клиницистов и экспериментаторов в оценке гипероксического воздействия на организм. В основе этого лежит приверженность того или иного специалиста одной из дошедших до настоящего времени теорий, пытающихся объяснить эффекты гипероксии с позиций физико-химического (В.В. Родионов, 2013), токсического (Д. Матьё, с соавт., 2009) или фармакологического (В.И. Кулешёв с соавт, 2003) действия на организм. Не прекращаются попытки создания новых теорий, пытающихся объяснить лечебный эффект сверхнасыщения организма кислородом (В.И. Кулешёв с соавт, 2003; К.П.Воробьёв, 2000). Однако, все они не только не могут объяснить механизмы формирования специфических эффектов гипероксии, отсроченные эффекты гипероксического влияния на организм, но и подчас дают различную оценку одним и тем же проявлениям гипероксического воздействия на организм. Как следствие, мы имеем *«как необоснованное сужение, так и расширение показаний к применению оксигенотерапии»* (А.Н. Леонов, 1994). И это притом, что *«многие специалисты, работающие в области гипербарической медицины, ощущают потребность в обобщении клинической практики и эксперимента»* (В.В. Родионов, 2013).

Между тем, в конце 60-х годов прошлого века советским патофизиологом А.Н. Леоновым были заложены основы адаптационно-метаболической теории гипербарической кислородной терапии (А.Н. Леонов, 1969). По мере накопления экспериментального и клинического материала теория трансформировалась в учение о гипероксическом саногенезе (А.Н. Леонов, 1993-1995; 2006), под которым понимается комплекс механизмов выздоровления/оздоровления, запускаемых гипероксией, в которых она выступает универсальным фактором, способным коррегировать адаптационную ауторегуляцию жизненных процессов здорового и больного организма (А.Н. Леонов, 2006). Однако, развивая учение о гипероксическом саногенезе, А.Н. Леонов отталкивался, прежде всего, от экспериментальных и клинических работ, выполненных его учениками. Поэтому вопрос об анализе результатов других исследователей с позиций леоновского учения о гипероксическом саногенезе остаётся открытым. Не меньший интерес представляет возможность повторного анализа работ представителей «леоновской школы» с учетом новых данных о гипероксическом влиянии на больной и здоровый организм. Перспективность этого направления подтверждается работами П.Н. Савилова (2004-2007, 2013). Однако в его обзорных статьях, как и в доступной нам литературе отсутствует анализ механизмов гипероксического влияния на функциональное состояние почек, что и предопределило выполнение представляемой к защите монографии.

Цель исследования. Проанализировать с позиций леоновского учения о гипероксическом саногенезе опубликованные до настоящего времени научные работы по изучению влияния гипероксии на функционально-метаболическое состояние почек здорового и больного организма.

Задачи исследования:

1. Проанализировать с позиций леоновского учения о гипероксическом саногенезе изменения кровотока и кислородного режима в почках при гипероксии
2. Проанализировать с позиций леоновского учения о гипероксическом саногенезе изменения диуреза в здоровом и больном организме при гипероксии
3. Проанализировать с позиций леоновского учения о гипероксическом саногенезе состояние аммиакэкскретирующей функции почек оперированного организма при гипероксии.
4. Обосновать механизмы адаптации почечных функций и почек к сверхнасыщению организма кислородом

Научная новизна: Это **первая** в мире монография, посвящённая анализу адаптации конкретного органа млекопитающих к сверхнасыщению организма кислородом. В ней **впервые**, с позиций конкретной теории (учение о гипероксическом саногенезе), проанализированы результаты исследований других авторов, изучавших влияние гипероксии на почечные функции в норме и патологии. Это дало возможность **впервые** определить: 1. феномен «диурез давления», как один из филогенетически древнего механизма адаптации организма к гипероксии, направленного на избавление его от избытка O_2 в условиях гипероксигенации; 2. снижение кровотока в почках здорового организма и увеличение потребления ими кислорода при ГБО как защитно-приспособительные реакции адаптации к гипероксии; 3. способность ГБО₂ не только устранять функциональную незрелость почек, но и вызванные этим нарушения механизмов саморегуляции почечного кровотока; 4. малую информативность радиоизотопной ренографии в изучении механизмов гипероксического влияния на почечный кровоток при критических состояниях организма; 5. стимулирующее влияние ГБО на аутогемодилюцию при геморрагическом шоке; 6. способность ГБО₂ выступать в качестве регулятора механизмов адаптации реакций почечного кровотока к ОНК; 7. вазодилатационный эффект ГБО₂ на почечные артерии в первые сутки развития ОСБ, как специфический эффект гипероксии.

В ходе анализа реакции диуреза на гипероксию **впервые** постулировано: 1. не всякий способ сверхнасыщения здорового организма кислородом вызывает изменение суточного диуреза; 2. изменение диуреза здорового организма при гипероксии зависит от степени гипероксической нагрузки на организм; 3. снижение диуреза при неадекватной принудительной вентиляции лёгких; 4. принудительная вентиляция легких чистым кислородом при сохранённом спонтанном дыхании, не предотвращая снижения диуреза в процессе вентиляции, создаёт условия для его быстрого восстановления в поствентиляционном периоде. **Впервые** описан механизм гипероксического влияния на водный диурез и показано видовое различие в реакции осмоллюморегулирующего рефлекса животных на подкожное введение O_2 при водной нагрузке. **Доказано**, что «эффект Варшавского» есть проявление одной из древнейших реакций на гипероксию, сформировавшихся и закреплённых в процессе эволюции у представителей отдельных видов и представляющей собой реакцию

периферических осморцепторов на локальное сверхнасыщение организма кислородом. **Показана** способность антигена изменять реакцию диуреза на гипероксию. **Впервые** показана способность ГБО₂ регулировать реакцию аммиакэксcretирующей функции почек на развитие эндогенной аммиачной интоксикации в зависимости от причин вызвавшей её развитие. Показано регулирующее влияние гипероксии на участие почек в обмене глутамина и мочевины оперированного организма.

Теоретическое значение работы заключается не только в расширении представлений о механизмах адаптации почек здорового и больного организма к лечебным режимам гипероксии, но и понимании роли биомеханики внешнего дыхания в изменении диуреза.

Положения диссертации, выносимые на защиту:

1. В условиях патологии гипербарический кислород оказывает как вазоконстрикторное, так и вазодилатационное влияние на почечные сосуды. Последнее зависит от присутствия в организме факторов, принимающих активное участие в адаптации к гипероксии и способных прямо или опосредованно влиять на сопротивление почечных сосудов.
2. Влияние гипероксии на диурез находится в прямой зависимости от состояния организма на момент оксигенации, режима гипероксии и готовности адаптационных реакций, сформировавшихся в процессе эволюции, реагировать на кислород, как эволюционный адаптоген.
3. Гипербарический кислород регулирует адаптивные изменения аммиакэксcretирующей функции почек в условиях эндогенной аммиачной интоксикации, повышая санонетический потенциал организма и устраняя нарушения азотистого метаболизма в нефроцитах.

Практическая значимость работы заключается в обосновании перспектив применения ГБО при оперативных вмешательствах на печени, в том числе при хронических гепатитах и циррозах, а также в послеоперационной реабилитации живых доноров части печени.

Апробация работы: Основные положения, изложенные в монографии доложены на 6-й и 7-й Всеармейских научно-практических конференциях «Баротерапия в комплексном лечении и реабилитации раненых, больных и поражённых» (Санкт-Петербург, 2006 и 2009); XX и XXI съездах физиологического общества им. И.П. Павлова (Москва, 2007 и Калуга, 2010); Всероссийском конгрессе анестезиологов-реаниматологов и главных специалистов «Современные достижения и будущее анестезиологии Российской Федерации» (Москва, 2007); II съезде физиологов СНГ «Физиология и здоровье человека» (Кишинёв, 2008); XI съезде федерации анестезиологов и реаниматологов (Санкт-Петербург, 2008); V Пленуме товарищества патофизиологов Украины с международным участием «Современные аспекты типовых патологических процессов» (Луганск, Украина, 2010), 13 - 16-й Всероссийских конференциях «Жизнеобеспечение при критических состояниях», НИИ общей реаниматологии

им. В.А. Неговского (Москва, 2011, 2012, 2013, 2014); III съезде физиологов СНГ (Ялта, 2011); и IV съезде физиологов СНГ (Дагомыс, 2014). VI пленуме патофизиологов Украины (Винница, 2014).

Структура монографии. Объем 10 п.л., 159 стр. Состоит из введения, трёх глав, заключения. Библиографический указатель монографии включает 399 источника, из них 272 отечественных и 127 зарубежных. Монография иллюстрирована 33 рисунком и 9 таблицами.

Механизмы гипероксического влияния на кровоток и кислородный режим почек

В данном параграфе с позиций леоновского учения о гипероксическом саногенезе даётся анализ результатов исследований З.Е. Негрёбовой и Л.Д. Мальцевой, либо оставленных без внимания указанными авторами, либо получивших, на наш взгляд, ошибочную трактовку

Так, исследуя влияние ГБО на кровоток в корковом слое почек здорового организма Л.Д. Мальцева, обнаружила его снижение, объяснив это способностью *«ГБО₂ через периферический бета-адренолитический эффект вызывать спазм афферентной артериолы почечных гломерул, а через альфа-адреномиметический эффект спазм эфферентной артериолы»*. (Л.Д. Мальцева, 1997). Однако, в корковом веществе почек юкстамедулярные нефроны, «запитанные» на юкстамедулярное кровообращение, составляют лишь 9-15% от всех корковых нефронов, тогда как на поверхностные нефроны приходится 20-30%, а на среднекортикальные - 60-70% от общего числа нефронов почки. Если исходить из предположения Л.Д. Мальцевой, то в данном случае следует ожидать либо незначительное снижение диуреза, либо его нахождения в пределах нормы. Между тем, снижение почечного кровотока в её исследованиях сопровождалось увеличением почечного диуреза (Л.Д. Мальцева, 1997). Это несоответствие автор оставила без внимания. Между тем структурной единицей, оплетающей канальцы, капиллярной сети поверхностных нефронов коры почек является эфферентная артериола конкретного нефрона, не имеющая анастомозов с другими (П. Детьен, 2010). Поэтому, с нашей точки зрения, речь должна идти исключительно об **«избирательном выключении»** из почечного кровотока в условиях гипероксии афферентных и эфферентных артериол поверхностных нефронов при одновременном увеличении кровотока в мозговом веществе почки. Избирательное действие ГБО₂ является одним из механизмов гипероксического влияния на организм с позиций леоновского учения о гипероксическом саногенезе (А.Н. Леонов, 2006). В свою очередь вазоконстрикция афферентных почечных артериол поверхностных нефронов коркового вещества вызовет повышение давления в самой почечной артерии. Последнее, как известно (М.С. Houston, 1986), запускает филогенетически древний механизм регуляции системной гемодинамики, основанный на феномене «диуреза давления», суть которого заключается в увеличении диуреза и салуреза при увеличении перфузионного давления в почечной артерии и её ветвях В опытах Л.Д. Мальцевой это как раз и

проявляется увеличением диуреза у здоровых животных на 49% в условиях ГБО (Л.Д. Мальцева, 1997). Поскольку эволюция системы кровообращения было детерминировано с одной стороны появлением в окружающей среде O_2 (П.Н. Савилов, 2004), а с другой необходимостью обеспечения постоянства водно-электролитного состава внутренней среды высших организмов (А.А.Лебедев,1984), то можно заключить:

Феномен «диурез давления» есть один из примеров **филогенетически древнего механизма адаптации организма к гипероксии, направленного на избавление его от избытка O_2 в условиях гипероксигенации.**

Вазоконстрикторное влияние ГБО (3 ата, 50 мин) на почки сохраняется и в условиях ГШ, что показано исследованиями З.Е. Негрёбовой (1980). Однако, в своих исследованиях она оставила без внимания ряд биологических эффектов гипероксического влияния на анемизированный организм. Так, ГБО (3 ата, 50 мин), начатое на 10-й минуте ОНК, **предупреждая развитие агонального состояния** у животного в первые часы постгеморрагического периода, **оказалась не в состоянии полностью восстановить** сниженный кровоток в почках анемизированного организма. Возникает вопрос, почему вазоконстрикторного эффекта ГБО $_2$ оказывается недостаточным, чтобы нормализовать АД, сниженное у кошек в ГШ? В работе З.Е. Негрёбовой ответ отсутствует.

Между тем, если оттолкнуться от леоновского учения о гипероксическом саногенезе (А.Н. Леонов, 2006) и с учётом того, что ГБО при кровопотере происходит на **фоне мобилизации, вызванных кровопотерей, указанных защитно-приспособительных механизмов**, то ответ лежит на поверхности. Особенно, если проанализировать изменения амплитуды реонефрограммы (рис.1), снижение которой характеризует увеличение сосудистого тонуса, проявляющегося вазоспазмом (А.Д. Неймарк,1972).

Как видно из рис.1, на 70' ГШ амплитуда реонефрограммы оксигенированных и неоксигенированных животных были одинаковыми, достоверно превышая аналогичный показатель 10'ГШ, но оставаясь ниже нормы. Следовательно, сверхнасыщение анемизированного организма O_2 **не влияет** на метаболические процессы, запускаемые в ишемизированной почечной ткани и направленные на снижение повышенного тонуса почечных артериол. Иными словами, механизмы, запускающие дилатацию почечных артериол при недостаточности кровоснабжения почек в условиях ОНК **рефрактерны к действию ГБО $_2$** . По классификации П.Н. Савилова (1999) это морбидный тип рефрактерности к гипероксии. Отсюда вывод: ГБО $_2$ выступает **регулятором механизмов адаптации реакций** почечного кровотока к ОНК. Способность ГБО регулировать адаптацию функционально-метаболических систем организма к действию патогенного агента показано и другими (П.Н.Савилов,1994, 2010; П.Н. Савилов, В.Н. Яковлев, 2014).

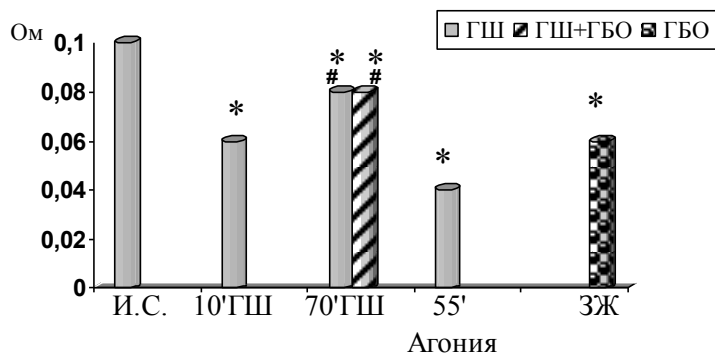


Рис.1. Динамика величины амплитуды реонефрограммы кошек при геморрагическом шоке (ГШ) и гипербарической оксигенации (ГБО) По материалам З.Е. Негрëбовой (1980)

И.С.- исходное состояние (АД=130/80 мм рт ст), 10' ГШ- 10-я минута геморрагического шока (АД=60/50 мм рт ст) ; 70' ГШ- 70-я минута геморрагического шока (АД=40/30 мм рт ст), 55' Агония- АД=20/10 мм рт ст.; 3Ж- здоровые животные получившие сеанс ГБО. * (P=95%)- достоверность различий по отношению к исходному состоянию # (P=95%)- достоверность различий по отношению к 10' ОНК

Тот же режим однократного сеанса ГБО при ОСБ ГБО, вызывающий снижение кровотока в корковом слое почек здорового организма, вызывал его увеличение в первые сутки развития ОСБ, вызванного введением бычьего сывороточного альбумина (Л.Д. Мальцевой, 1997). В работе указанного автора чёткого объяснения этого феномена нет.

Между тем данное различие гипероксического влияния становится понятным, если вспомнить что Благодаря наличию цистеинсодержащих компонентов сывороточный альбумин выступает как мощный антиоксидант, оказывая протекторное действие при токсических режимах ГБО благодаря своей способности нейтрализовать агрессивные формы кислорода, снижать в условиях гипероксии генерацию супероксидного аниона (А.А. Синичкин,1997), который, как известно, регулирует выработку вазодилататора калликреина. Если учесть, что 90% калликреина в почках сосредоточено в её корковом слое (П.Детьен,2010), то становится понятным увеличение ККТ у крыс при ГБО в первые сутки введения БСА (рис.2). Это даёт основание говорить о **специфическом вазодилатационном влиянии ГБО₂** на почечные артерии в первые сутки развития ОСБ. Как показывает наш анализ, данный вазодилатационный эффект, и есть тот фактор, который ограничивает у оксигенированных крыс отсроченное увеличение коркового кровотока в почках на 8-е, стабилизируя его в пределах нормы на 16-е и 23-и сутки развития ОСБ (рис.2). Кроме этого, проведённое нами сопоставление результатов приоритетных исследований Л.Д. Мальцевой с современными данными литературы позволяет утверждать, что ГБО₂, стимулируя процессы устранения из крови патогенных циркулирующих иммунных комплексов **абортирует развитие сывороточного гломерулонефрита, и, как следствие, развитие артериальной гиперемии коркового слоя почек в период синтеза**

антител, который, как известно (F.J.Dixon et al.1961) происходит на 8-е сутки иммунизации БСА .

Одни из показателей, характеризующих кислородный режим ткани является такой интегративный показатель, как напряжение кислорода в тканях (P_{O_2}). Его величина зависит от активности кислород-зависимых редокс-систем, определяющих потребность в O_2 и уровень его потребления. Анализ результатов исследований Л.Д. Мальцевой (1997) показал, что у здоровых крыс в первые сутки применения ГБО снижение pO_2 в корковом слое почках почти в 2 раза превосходило аналогичное изменения его кровотока.

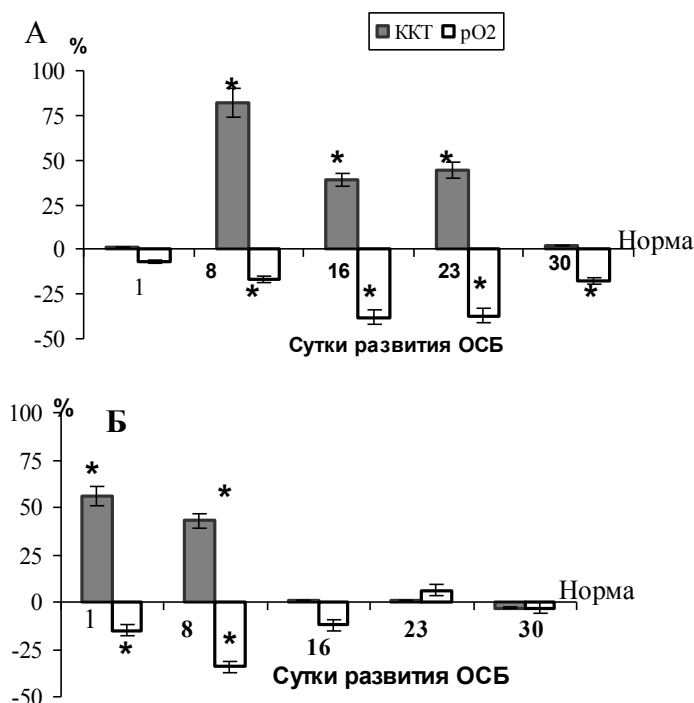


Рис.2. Изменение скорости ККТ и pO_2 в корковом слое почек крыс с острой сывороточной болезнью без ГБО (А) и с ГБО (Б) По данным (Л.Д. Мальцевой, 1997). ККТ- кровоток в корковом слое почек; pO_2 - напряжение кислорода *($P=95\%$) – достоверность различий по отношению к норме.

Это указывает на **увеличение потребления O_2 из притекающей крови**. В основе этого процесса следует рассматривать **стимуляцию гипероксией кислород-зависимых редокс-систем** в клетках глобулы, извитого проксимального, извитого дистального канальцев и кортикального собирательного протока нефронов, сосудистое обеспечение которых «не выключенно» вазоконстрикторным эффектом $ГБО_2$. Аналогичный эффект наблюдался при ГБО в почках и мозгу кошек (З.Е.Негрёбова,198ковлев,1986), головном мозге крыс (Л.А. Новикова, 1980). Поэтому есть все основания говорить о том, что **увеличение потребления кислорода здоровой клеткой в условиях ГБО** есть, сформировавшаяся в процессе эволюции, **универсальная реакция адаптации** организма к его гипероксии.

Таким образом, в условиях патологии ГБОУ₂ может оказывать как вазоконстрикторное, так и вазодилатационное влияние на почечные сосуды. Последнее зависит от присутствия в организме факторов, принимающих активное участие в адаптации к гипероксии и способных прямо или опосредованно влиять на сопротивление почечных сосудов.

Механизмы гипероксического влияния на диурез по здорового и больного организма

Проведённый нами анализ немногочисленных исследований (С.О. Ананов, 1874; Н.А. Лапшин 1951; С.А Брандис с соавт., 1960; Б.Я. Варшавский 1967; З.Е. Негрёбова, 1980; L. Baschieri et al. 1955, 1956; D.W. Pennie, F.G. Knax, 1964) гипероксического влияния на диурез позволил заключить следующее: 1. Не всякий способ сверхнасыщения здорового организма кислородом вызывает изменение суточного диуреза; 2. Изменение диуреза здорового организма наблюдается при ингаляционном способе гипероксигенации; 3. Изменение диуреза здорового организма при гипероксии в сторону увеличения или снижения зависит от степени гипероксической нагрузки на организм, которое осуществляется либо увеличением парциального давления газа в атмосфере, либо длительностью гипероксического воздействия. Однако, для того, чтобы понять каким образом гипероксия влияет на диурез следует обратиться к исследованиям Б.Я. Варшавского (1967). Получив интереснейшие результаты, он не смог подробно описать механизмы гипероксического влияния на спонтанный диурез и салурез в силу ряда объективных причин. Например, предсердный натрий-уретический пептид (Na-уП) был открыт только в 1981 году (А. De Bold, 1981), а первые положения учения о гипероксическом саногенезе положения только начинали разрабатываться (А.Н. Леонов, 1969).

Анализ результатов исследования Б.Я. Варшавского с учётом современных представлений о механизмах мочеобразования (П.Детьен, 2010; У.Хейтц, М.Горн, 2012) и основных положений леоновского учения о гипероксическом саногенезе (А.Н.Леонов, 2006) позволил сделать ряд важных заключений. Одним из них является участие у млекопитающих акта внешнего дыхания в регуляции диуреза, который снижается **при неадекватной принудительной вентиляции лёгких** (рис.3).

Сопоставление данных Б.Я. Варшавского с современными данными о механизмах гипероксического влияния на организм (А.Н. Леонов, 1994, 2006; П.Н. Савилов, 2004) показывает: принудительная вентиляция лёгких (ПВЛ) кислородом при сохранённом спонтанном дыхании не предотвращает снижения диуреза в процессе вентиляции, но создаёт условия для его быстрого восстановления в поствентиляционном периоде. Стимулирующий эффект ПВЛ кислородом в данном случае ограничивается лишь выбросом АДГ, депонированного в нейронах гипоталамуса, а при ПВЛ сжатым воздухом, помимо этого, стимулируется синтез АДГ в гипоталамусе de novo. Чем больше выделилось АДГ при ПВЛ, тем дольше период восстановления сниженного диуреза в поствентиляционном периоде (рис.4).

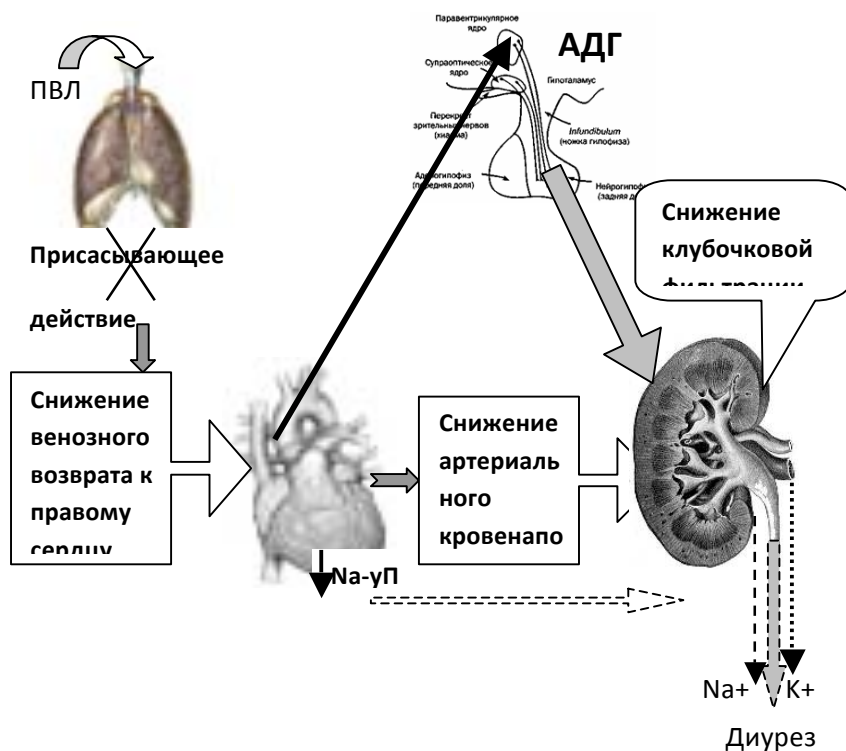


Рис.3 Предполагаемый нами механизм снижения диуреза во время принудительной вентиляции лёгких трахеостомированных собак с сохранённым спонтанным дыханием в опытах Б.Я. Варшавского [25]. АДГ- антидиуретический гормон, ПВЛ- принудительная вентиляция лёгких, Na-уП- натрийуретический пептид. Штриховая линия – торможение выделения/ снижение воздействия. Жирная линия- увеличение воздействия.

Что касается влияния гипероксии на салурез, то анализ динамики Na^+ и K^+ в моче при ПВЛ сжатым воздухом и кислородом (Б.Я.Варшавский, 1967), позволяет говорить об **индивидуальных различиях** изменений концентрации электролитов в моче животных в процессе гипероксии и зависимость характера этих изменений от количества сеансов гипероксического воздействия. Это является ещё одним подтверждением «эволюционного» следа в формировании механизмов адаптации организма к его сверхнасыщению кислородом.

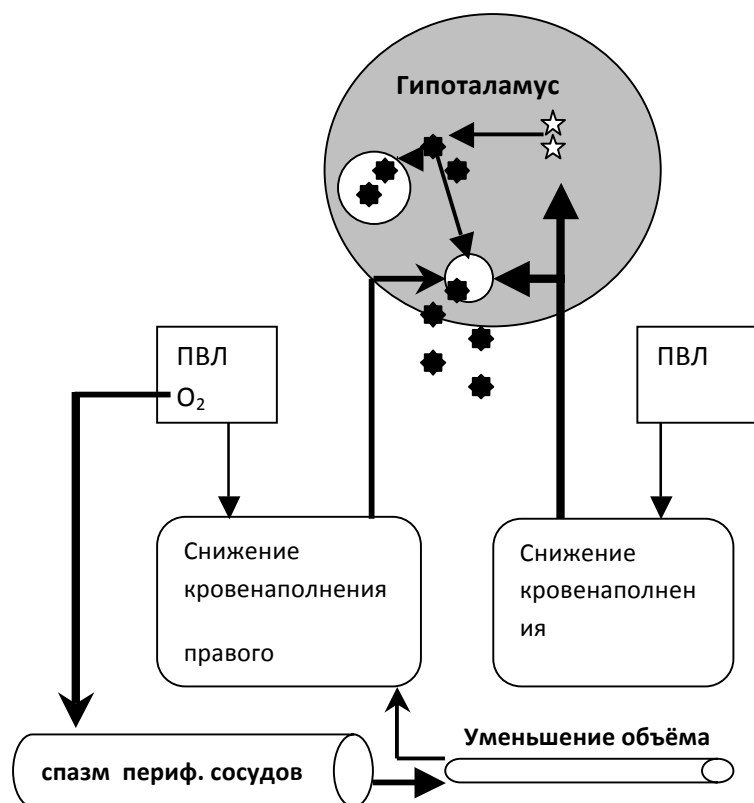


Рис. 4. Предполагаемый нами механизм влияния принудительной вентиляции сжатым воздухом и кислородом на выработку АДГ у собак (По результатам опытов Б.Я. Варшавского, 1967) ПВЛ В-х- принудительная вентиляция лёгких воздухом; ПВЛ O₂- принудительная вентиляция лёгких кислородом, \star - АДГ, $\star \leftarrow \bullet$ - синтез АДГ

Стимулирующее влияние гипероксии на экскрецию Na⁺ с мочой при спонтанном диурезе у собак следует рассматривать, прежде всего, как результат **ослабления в гипероксических условиях ингибирующего влияния принудительной вентиляции лёгких на секрецию Na-уП.** Это, на наш взгляд, достигается благодаря вазоконстрикторному эффекту гипероксии (А.Н.Леонов,1994), которое повышает общее периферическое сопротивление. В результате снижается ёмкость сосудистого русла и увеличивается кровенаполнение правого предсердия, растяжение которого, как известно (В.А.Kiberd et al., 1989), является стимулятором для выброса в кровь Na-уП., тормозящего секрецию ренина и альдостерона (L.R. Potter et. al.,2009). Как следствие, торможение реабсорбции Na⁺ как в толстом отделе восходящего колена петли Генле, так и дистальном отделе канальцев и в собирательных трубочках, чем можно объяснить увеличение концентрации Na⁺ в моче оксигенированных собак..

Замена воздуха на чистый O₂ не предотвращало снижения калий-уреза в процессе ПВЛ собак, но создавало условия для его отсроченного увеличения после её прекращения. Совпадение у оксигенированных животных пиков повышенной экскреции K⁺ и Na⁺ с мочой указывает на тесную связь, лежащих в их появлении процессов. Однако, в обычных условиях торможение реабсорбции

Na^+ должно сопровождаться снижением секреции K^+ в почечные каналцы (Ю.В. Наточин, 1976), чего нельзя сказать о результатах, полученных Б.Я. Варшавским (1967). В чем же парадокс выявленного гипероксического эффекта? Дело в том, что в паренхиме печени находятся специфические калиевые рецепторы, отвечающие за калий-урез (Р.И. Айзман, с соавт., 1976)[3]. Именно раздражение последних и является, на наш взгляд, главным стимулятором выделения калия с мочой (рис.5).

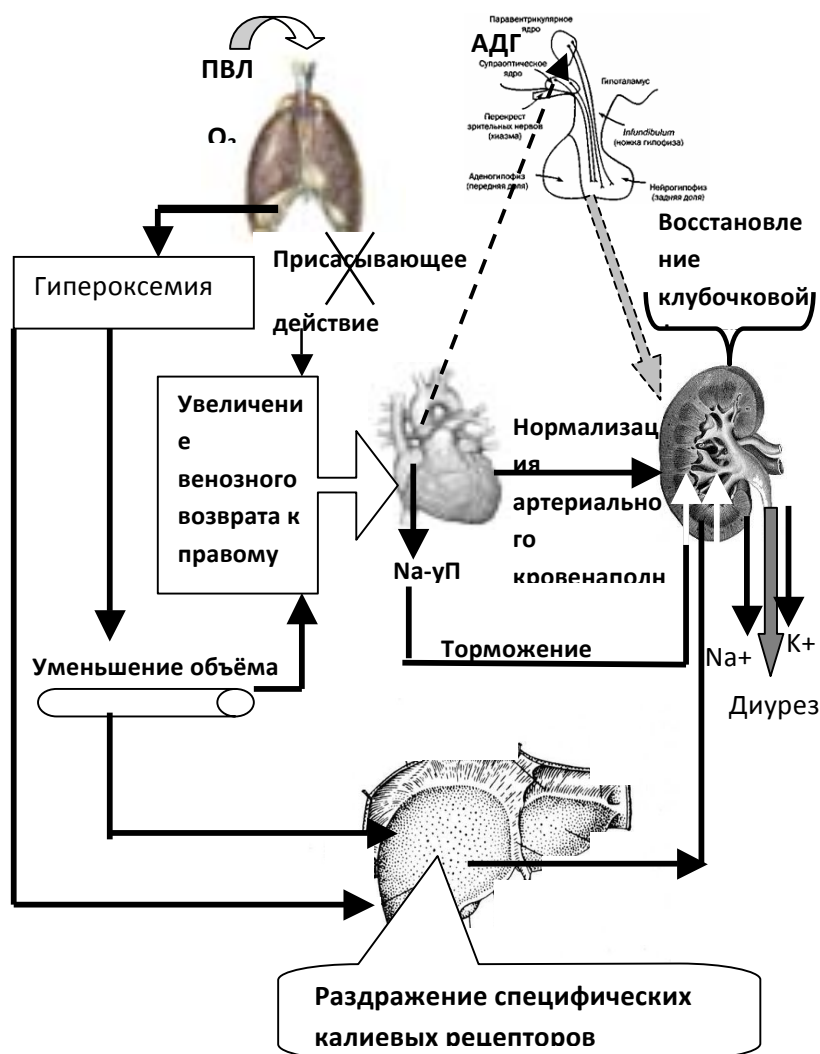


Рис.5 Предполагаемые механизмы ингаляционного гипероксического влияния на осмо- и волюморегулирующую функцию почек при спонтанном диурезе. АДГ- антидиуретический гормон, ПВЛ- принудительная вентиляция лёгких, Na-уП- натрийуретический пептид

Одним из простых, но эффективных методов оценки способности почек участвовать в механизмах осморегуляции является проба с водной нагрузкой. Проводя её в сочетании с гипероксией Б.Я. Варшавский (1967) оставил без внимания, причины выявленных различий в реакции животных на гипероксию. Между тем их анализ показывает, с одной стороны, **индивидуальную чувствительность механизмов осморегуляции, запускаемых при водной нагрузке к сверхнасыщению O_2 организма**, с другой определяет осморцепторы печени как единую «мишень» действия гипероксии при водной

нагрузке. Что касается биологической роли полиурии при водной нагрузке, обнаруженной Б.Я. Варшавским, то с позиций леоновского учения о гипероксическом саногенезе это следует рассматривать как одно из проявлений адаптации здорового организма к гипероксигенации, направленной на удаление из организма избытка физически растворённого в плазме крови O_2 , содержание которого в условиях гипероксии повышается. Снижение спонтанного диуреза при увеличении гипероксической нагрузки **тоже является адаптивной реакцией организма** на гипероксию, но менее эффективной, т.к. направлена на разбавление O_2 путём задержки в организме воды.

Проведённое нами, сопоставление реакции крыс, собак и мышей, получивших в экспериментах Б.Я. Варшавского водную нагрузку, на подкожное введение O_2 позволяет впервые указать на: **1.** Существование индивидуальной чувствительности осмолноморегулирующего рефлекса крыс к подкожному введению кислорода при водной нагрузке; **2.** Видовое различие в реакции осмолноморегулирующего рефлекса животных на подкожное введение O_2 при водной нагрузке.

Что касается, обнаруженной Б.Я. Варшавским, *«специфичность наблюдаемой реакции для кислорода»*, при его подкожном введении животным на фоне водной нагрузки, то её, по нашему мнению следует рассматривать, как **одну из древнейших реакций на гипероксию**, сформировавшихся и закреплённых в процессе эволюции у представителей отдельных видов животных и представляющей собой реакцию периферических осморорецепторов на локальное сверхнасыщение организма кислородом.

Анализ результатов исследований З.Е. Негрёбовой о влиянии ГБО на диурез в условиях ГШ, позволил нам утверждать, что в основе обнаруженного ею увеличения диуреза на фоне не устранённой артериальной гипотензии является **неспособность** выбранного режима гипероксии обеспечить полностью потребность почек в O_2 , но не влияние ГБО₂ на осморегулирующий рефлекс анемизированного организма.

Что же касается анализа механизмов гипероксического влияния на диурез при ОСБ, проведённого по результатам исследования Л.Д. Мальцевой (1997), то следует отметить способность БСА **изменять** реакцию реабсорбционной способности почек на гипероксию. В результате вместо стимуляции, имеет место **рефрактерность диуреза** к сеансу ГБО на фоне введения БСА, которое автор оставила без внимания.

Экскреция аммиака почками оперированного организма в условиях гипероксии.

Согласно современным представлениям (П.Детъен, 2010; Д.В.Молчанов, П.Н. Савилов, 2013) выведение аммиака из организма через почки осуществляется двумя путями. Первый путь, сопряжён с последовательным расщеплением нефроцитами глутамина (обратимая форма связывания аммиака в организме) до α -кетоглутарата с секрецией высвободившихся при этом молекул

аммиака в почечные каналцы. Вторым путем, выведением из организма мочевины (необратимая форма связывания аммиака), которая поступает в почечные каналцы в процессе фильтрации в клубочках и секрецией нефроцитами

Применение трехдневного курса ГБО устраняет ингибирующее влияние РП на секрецию аммиака в почечные каналцы, но тормозит реабсорбцию аммония из собирательных трубочек в кровь. В результате усиливается экскреция ионов аммония с мочой, и создаются условия для снижения концентрации аммиака в почечной ткани. Одновременно с этим стимулируется образование «почечного» глутамина, который, накапливаясь в почках и подвергаясь дезамидированию, является другой причиной увеличения экскреции ионов аммония с мочой. Устраняя стимулирующее влияние РП на реабсорбцию мочевины в почках и стимулируя увеличение её концентрации в артериальной крови, ГБО₂ создаёт условия для повышения экскреции мочевины с мочой. Одновременно с этим стимулируется образование мочевины самими нефроцитами и её инкреция в кровотоки, что повышает антиоксидантный статус оперированного организма.

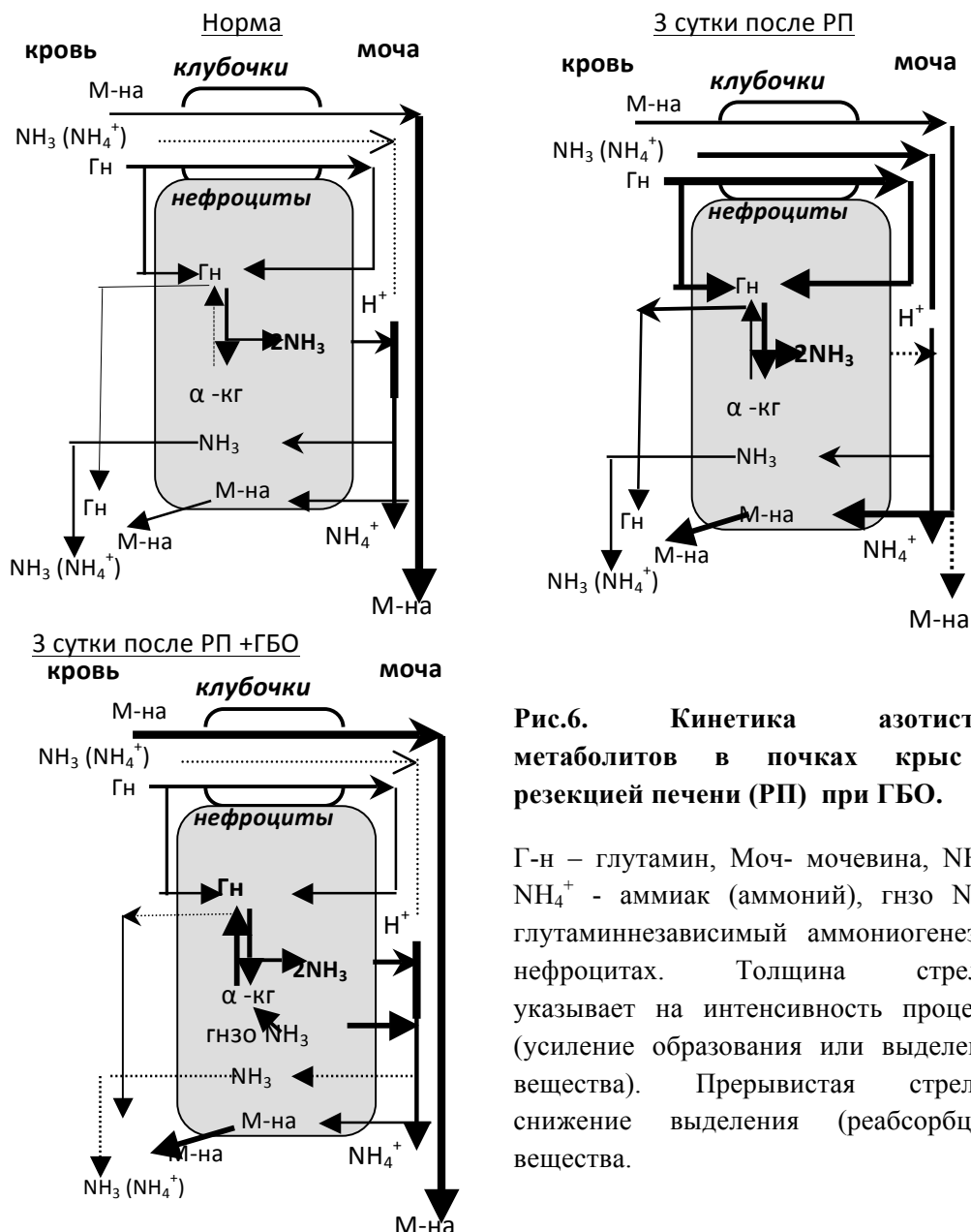


Рис.6. Кинетика азотистых метаболитов в почках крыс с резекцией печени (РП) при ГБО.

Г-н – глутамин, Моч- мочевины, NH₃ / NH₄⁺ - аммиак (аммоний), гнзо NH₃- глутаминнезависимый аммонийгенез в нефроцитах. Толщина стрелки указывает на интенсивность процесса (усиление образования или выделения вещества). Прерывистая стрелка-снижение выделения (реабсорбции) вещества.

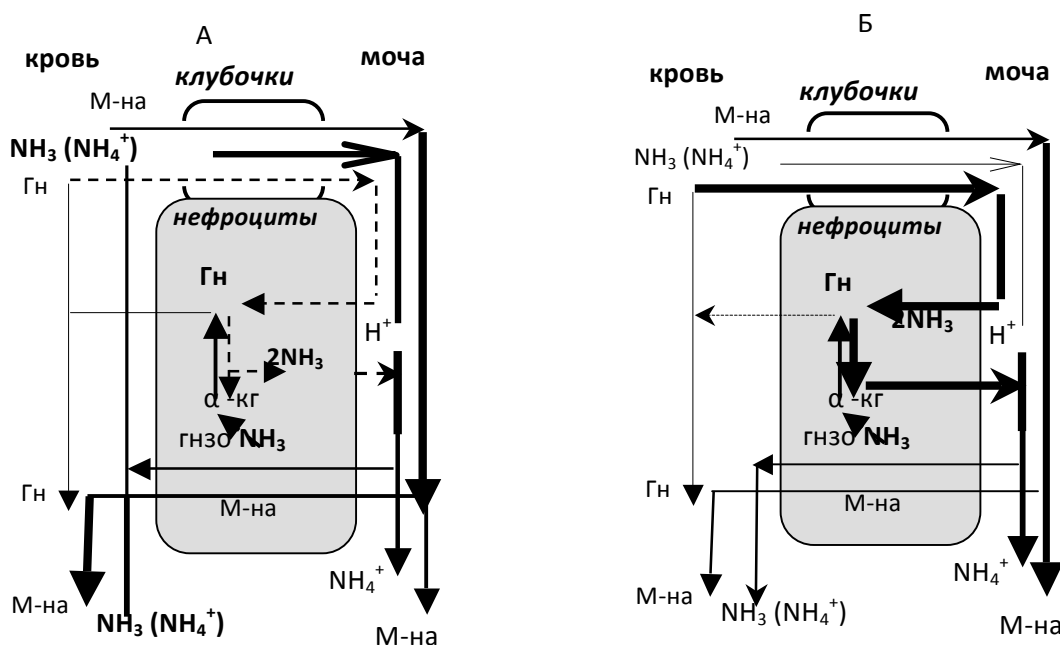


Рис.7. Кинетика азотистых метаболитов в почках крыс с хроническим CCl_4 – гепатитом перед операцией (А) и на 3-и сутки после РП и ГБО (Б)

Г-н – глутамин, М-на- мочевины $\text{NH}_3/\text{NH}_4^+$ - аммиак (аммоний). гнзо NH_3 - глутаминнезависимый аммиогенез в нефроцитах. Толщина стрелки указывает на интенсивность процесса (усиление образования или выделения вещества). Прерывистая стрелка- снижение выделения (реабсорбции) вещества. Жирный шрифт- увеличение концентрации вещества; мелкий шрифт- снижение концентрации вещества

В отличие от здоровых животных с РП, у крыс с РП на фоне хронического CCl_4 –гепатита в условиях курсового применения ГБО (рис.7) устранение артериальной гипераммониемии сопровождается стимуляцией аммиогенеза в почечной ткани на фоне сохранения повышенной экскреции ионов аммония с мочой и восстановления инкреции аммиака из почек в кровотоки. Стимулируя развитие артериальной гиперглутаминемии ГБО₂, повышает потребление почками «артериального» глутамина, ограничивая поступления в кровотоки глутамина из почечной ткани, увеличивая глутаминовый пул нефроцитов. В условиях применения ГБО ограничение степени артериальной гиперуреамии сопровождается снижением экскреции мочевины с мочой на фоне восстановления, характерного для нормы, её потребления почечной тканью из артериальной крови. При этом в условиях ГБО устранялось, стимулирующее влияние РП на накопление мочевины почечной тканью.

Согласно теории гипероксического саногенеза [92,93], одним из важных факторов, определяющих характер реакций адаптации больного организма к ГБО, является функциональное состояние его клеток, органов и тканей на момент оксигенации. Как показали наши исследования, сопоставление полученных результатов показывает, что характер повреждения печени (РП или CCl_4 -

гепатит+РП) определяет **ингибирующее или стимулирующее влияние ГБО на изменение концентрации аммиака в почечной ткани.** Между тем ингибирующее влияние ГБО на инкрецию аммиака из почек в кровоток **не зависит** от характера повреждения печени, который влияет на сохранение данного эффекта в ППП. Независимо от характера повреждения печени, применение на этом фоне ГБО ГБО не только **усиливает и пролонгирует формирование** послеоперационной артериальной гиперглютаминемии, но и **стимулирует** накопление глутамина почечной тканью. При этом, формирование в ППП артериальной гиперглютаминемии и накопление глутамина почечной тканью **есть одни из реакции гипероксического саногенеза при повреждении печени.** При этом, если почки здоровых животных с ЧГЭ реагируют на ГБО **повышенным выделением** глутамина в кровоток при **неизменившимся его поглощении** нефроцитами из артериальной крови, то её применение на фоне ССl₄-гепатит+РП **стимулирует** потребление глутамина из артериальной крови, **не снижая** его инкрецию из почек в кровоток. ГБО **не устраняет**, формирующуюся в ответ на ЧГЭ, ССl₄ и ССl₄+ЧГЭ, активную инкрецию мочевины из почечной ткани в кровоток, что позволяет считать её **универсальной реакцией адаптации организма на действие чрезвычайного раздражителя**, направленной на повышение таким путём антиоксидантного потенциала организма.

Заключение.

При рассмотрении гипероксического влияния на функциональное состояние почек здорового и больного организма мы исходили из теоретических положений, разработанных профессором А.Н. Леоновым (1969, 1980-2010). Например леоновское положение о кислороде, как эволюционном адаптогене, позволило нам обосновать феномен «диурез давления», как один из филогенетически древних механизмов адаптации организма к гипероксии, направленный на избавление его от избытка O₂ в условиях гипероксигенации. Исходя из этого, стимуляция диуреза здорового организма при нетоксических режимах ГБО предстаёт как проявление адаптации к сверхнасыщению O₂, но не как результат патогенного влияния гипероксии. Эта реакция сохраняется при ГБО на фоне ОНК, но при этом она уже носит патогенный характер, поскольку является следствием блокирования одного из механизмов стабилизации ОЦК в условиях острой анемизации организма. Понимание сути этого феномена показывает целесообразность проведения ГБО-терапии острой кровопотери на фоне восполненного ОЦК коллоидно-кристаллоидными растворами, как это было эмпирически проверено на практике [18].

Анализ адаптационно-функциональных механизмов гипероксического влияния на кровоток здоровой и пораженной (ОСБ) почки позволил не только объяснить вазоконстрикторный и вазодилатационный эффекты ГБО на почечный кровоток, но и выдвинуть гипотезу об избирательном **«выключении»** из почечного кровотока у здорового организма в условиях гипероксии афферентных и эфферентных артериол поверхностных нефронов. Это имеет важное значение для понимания изменения диуреза, как в условиях гипероксии, так и ППП.

Согласно леоновскому учению о гипероксическом саногенезе, ГБО₂ выступает в роли адаптогенного регулятора метаболических процессов в больном органзиме [91-107]. Как показали наши исследования, ГБО₂ способен регулировать адаптационно—функциональные и адаптационно-метаболические механизмы, запускаемые в почках, в ответ на развитие печёночной недостаточности. При этом в гипероксическх условиях не просто изменяется кинетика аммиака, глутамина и мочевины в почках, а изменяется её реакция на РП, связанную с ней эндогенную аммиачную интоксикацию Это позволяет говорить о способности ГБО₂ регулировать адаптацию организма к операционной агрессии, сопровождающейся развитием печёночной недостаточности. При этом состояние организма на момент оперативного вмешательства не только влияет на лечебный эффект ГБО в процессе курсового воздействия на организм, но и определяет эффекты гипероксического последействия в ПГП. Это подчёркивает необходимость включения оксигенобаротерапии в послеоперационную реабилитацию больных с РП.

Учение о гипероксическом саногнезе даёт ключ к пониманию тех результатов гипероксического воздействия на организм, сущность которых, либо оставлена без внимания, либо не раскрыта, либо дана неверная трактовка. Поэтому анализ с позиций адаптационно-метаболической теории гипербарической кислородной терапии весьма интересных, на наш взгляд, исследований Б.Я. Варшавского, З.Е. Негрёбовой и Л.Д. Мальцевой, позволил выделить ряд новых биологических эффектов гипероксии, например, её влияние на ПВЛ, избирательную гипероксическую вазодилатацию почечных сосудов при ОСБ, гипероксический осморегулирующий рефлекс при водной нагрузке. Однако это требует более детального изучения.

Выводы.

1. Вазоконстрикторный влияние гипероксии на корковый кровоток почек здорового организма характеризуется «избирательным выключением» афферентных и эфферентных артериол поверхностных нефронов при одновременном увеличении кровотока в мозговом веществе почки.
2. Гипербарический кислород регулирует реакции адаптации почечного кровотока к острой анемизации организма на фоне рефрактерности к гипероксии механизмов, определяющих дилатацию почечных артерий.
3. Гипербарический кислород оказывает специфическое вазодилатационное воздействие на почечные сосуды в первые сутки развития острой сывороточной болезни, abortируя, развитие артериальной гиперемии коркового слоя почек в период синтеза антител.
4. Феномен «диурез давления» есть из примеров филогенетически древнего механизма адаптации организма к гипероксии, направленного на избавление его от избытка O₂ в условиях гипероксигенации
5. В условиях гипероксии ослабляется ингибирующего влияния принудительной вентиляции лёгких на секрецию натрий -уртеического пептида.

6. У млекопитающих существует индивидуальная чувствительность к сверхнасыщению O_2 организма механизмов осморегуляции, запускаемых при водной нагрузке.
7. У млекопитающих существует видовое различие в реакции осмолюморегулирующего рефлекса животных на подкожное введение O_2 при водной нагрузке.
8. Эффект Варшавского есть проявление одной из древнейших реакций на гипероксию, сформировавшихся и закреплённых в процессе эволюции у представителей отдельных видов и представляющей собой реакцию периферических осморцепторов на локальное сверхнасыщение организма кислородом.
9. Причиной увеличения диуреза при ОНК на фоне применения ГБО является неспособность выбранного режима гипероксии предотвратить снижение реабсорбционной способности почек анемизированного организма.
10. Предварительная иммунизация организма бычьим сывороточным альбумином изменяет реакцию реабсорбционной функции почек на гипероксию, что проявляется отсроченным ослаблением стимулирующего влияния ГБО₂ на реабсорбцию воды в почечных канальцах.
11. Гипербарический кислород в условиях эндогенной аммиачной интоксикации стимулирует выведение аммиака из организма с мочой через активацию дезамидирования нефроцитами поступающего с кровью глутамина (обратимая форма связывания аммиака) и увеличения концентрации в крови мочевины (необратимая форма связывания аммиака).
12. Гипербарическая оксигенация в условиях эндогенной аммиачной интоксикации предотвращает увеличение поступления аммиака из почек в кровоток, регулируя процессы реабсорбции мочевины в почечных канальцах
13. Гипербарическая оксигенация регулирует азотистый метаболизм в почках в зависимости от характера поражения печени.

Литература.

Монография:

Молчанов Д.В. /Почки при гипероксии/ - М.: Издательство БИНОМ, 2015. - 160 с. ISBN 978-5-9518-0640-6

Статьи:

1. Молчанов Д.В. (с соавторами) Влияние гипербарической оксигенации и резекции печени на содержание азотистых метаболитов в почках при хроническом гепатите / Бюлл. гипербар. биол и мед. – 2004.-Т.12, №1-4. –С.35-44.
2. Молчанов Д.В. Кинетика мочевины в почках при резекции печени и гипербарической оксигенации на фоне хронического гепатита./ Д.В. Молчанов // Бюллетень гипербарической биологии и медицины-2006, Т. 14, № 1-4.-С.11-20.

3. Молчанов Д.В. (с соавторами) Влияние гипербарической оксигенации на содержание азотистых метаболитов в печени и почках животных с резекцией печени / «Баротерапия в комплексном лечении и реабилитации раненых, больных и поражённых» Мат. 6-й Всеармейской научно-практ. конф. С.Пб.-2006.- С.52.
4. Молчанов Д.В. Кинетика глутамина в почках при резекции печени и гипербарической оксигенации / Д.В. Молчанов // Бюллетень гипербарической биологии и медицины 2007, Т. 15, № 1-4.-С.67-73.
5. Молчанов Д.В. (с соавторами) Влияние гипербарической оксигенации на азотистый метаболизм в печени, почках и селезёнке при резекции печени на фоне хронического гепатита / Сб. тез. Всеросс. конгресса «Современные достижения и будущее анестезиологии-реаниматологии в Российской Федерации»-М., 2007- С.63-64.
6. Молчанов Д.В. (с соавторами) Азотистый метаболизм в почках после резекции печени и гипербарической оксигенации / Тез. докл. XX съезда физиологического общества им. И.П. Павлова 4-8.06.2007 -М., 2007.- С.402-403.
7. Молчанов Д.В. Особенности азотистого метаболизма в почках и лёгких оперированного организма при гипербарической оксигенации /Научн. Тр .II съезда физиологов СНГ «Физиология и здоровье человека» Москва-Кишинэу, 2008.- С.175-176
8. Молчанов Д.В. (с соавторами) Метаболизм глутамина в почках при гипербарической кислородной терапии эндогенной аммиачной интоксикации / Мат. XI съезда федерации анестезиологов и реаниматологов 23-26 09. 2008.- С.Пб., 2008-С.554-555.
9. Молчанов Д.В. Кинетика аммиака в организме при хроническом гепатите, частичной гепатэктомии и гипербарической оксигенации / Журнал теоретической и практической медицины-2010.-Т.8,№2.-С.211-216.
10. Молчанов Д.В. (с соавторами) Кинетика аммиака в организме при резекции печени и гипербарической оксигенации / Загальна патологія та патологічна фізіологія – Україна, Луганськ, 2010.-Т.5,№3.-С.114-118.
11. Молчанов Д.В. (с соавторами) Влияние гипербарической оксигенации на кинетику аммиака при печёночной недостаточности / Общая реаниматология-2010-Т.VI,№6.-С.12-17.
12. Молчанов Д.В. (с соавторами) Кинетика азотистых метаболитов в почках живых доноров части печени (экспериментальное исследование) / Научные труды III съезда физиологов СНГ- Москва- Ялта, 2011- С.154.

13. Молчанов Д.В. (с соавторами) Кинетика азотистых метаболитов в почках при резекции печени / «Вопросы биологической, медицинской и фармацевтической химии» 2012-№5-43-47.
14. Молчанов Д.В. (с соавторами) Гипероксический саногенез при эндогенной аммиачной интоксикации /«Вестник экстренной медицины» Ташкент, 2013, № 3-С.134.
15. Молчанов Д.В. (с соавторами) Аммиакэкскретирующая функция почек при печёночной недостаточности и гипербарической оксигенации /Тезисы доклада на 15 Всероссийской конференции с международным участием «Жизнеобеспечение при критических состояниях» [Эл. версия] М., 2013.-С.85-86.
16. Молчанов Д.В. (с соавторами) Почечные механизмы элиминации аммиака при резекции печени (экспериментальное исследование) /«Российский вестник детской хирургии, анестезиологии и реаниматологии» 2013 Т.3, № 3-С.64-68.
17. Молчанов Д.В. /Гипербарический кислород регулирует адаптацию аммиакэкскретирующей функции почек к резекции печени/ «Вопросы гипербарической медицины» № 23-С.66-67, приложение к научно-практическому журналу «Вестник интенсивной терапии» Москва, 2014.
18. Молчанов Д.В. (с соавторами) /Кинетика азотистых метаболитов в почках при хроническом тетрахлорметановом гепатите/ «Патологическая физиология и экспериментальная терапия» 2014.-N 2.-С.56-60 Москва, 2014 г.
19. Молчанов Д.В. (с соавторами) /Влияние гипербарической оксигенации на аммиакэкскретирующую функцию почек при резекции печени в эксперименте/ «Общая реаниматология» 2015;11(2):56-63

Условные сокращения

АД- артериальное давление
АДГ- антидиуретический гормон
АК- артериальная кровь
БСА- бычий сывороточный альбумин
ВК- вспомогательное кровообращение
ГБО- гипербарическая оксигенация
ГБО₂-гипербарический кислород
ГШ- геморрагический шок
ККТ- корковый кровоток в почках
КПВ- кровь почечных вен
ОЗК- обменное замещение крови
ОНК- острая невозмещённая кровопотеря

ОПН- острая почечная недостаточность
ОСБ- острая сывороточная болезнь
ОЦК- объём циркулирующей крови
ОПСС- общее периферическое сопротивление сосудов
ПВЛ- принудительная вентиляция лёгких
ПГП- постгипероксический период
ПГС- постгипероксическое состояние
РП- резекция печени
ЭШ- эндотоксический шок
O₂- кислород
гАВР- почечная артерио-венозная разница
гАВР_{НbO} - почечная артерио-венозная разница по НbO
гАВР_{PO₂} - почечная артерио-венозная разница по P_{O₂}
НbO – оксигемоглобин
Na-уП- натрий-уретический пептид
NH₃-аммиак
NH₄⁺-ион аммония
P_{O₂}- парциальное давление кислорода