

Министерство здравоохранения, труда и социальной  
защиты

**Тбилисский Государственный Университет им.  
Ив.Джавахишвили**

**Национальный Центр Урологии им. А.П.Цулукидзе**

**БАКУРАДЗЕ  
Вахтанг Джамбулович**

На правах рукописи

**Влияние плаферона на внутривисочечную  
гемодинамику при остром экспериментальном  
сепсисе и острой кровопотере  
(экспериментальные исследования)**

**ДИССЕРТАЦИЯ**

На соискание учёной степени кандидата медицинских наук

**НАУЧНЫЙ РУКОВОДИТЕЛЬ**  
Доктор медицинских наук,  
Профессор Т.Г.Чигогидзе

Урология 14.00.40

Тбилиси 2002

## Список сокращений

- ОСЛК - объемная скорость локального кровотока в мл в мин на 100 гр веса тела;
- СОСЛК- сумма измеренных величин объемной скорости локального кровотока в различных слоях и зонах почки;
- ПРК - послойное распределение общего почечного кровотока в процентах с СОСЛК и по отношению к ОСЛК ПСКЗ;
- ПСКЗ - поверхностный слой корковой зоны;
- КПС- корково-подкорковый слой;
- МЗ - мозговой слой.

## **СОДЕРЖАНИЕ**

<b>ВВЕДЕНИЕ</b>	<b>3</b>
<b>ГЛАВА 1 ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ</b>	<b>8</b>
<b>ГЛАВА 2 МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ</b>	<b>26</b>
<b>ГЛАВА 3-1</b> Объемная скорость локального кровотока в различных слоях и зонах почки кролика в норме	<b>34</b>
<b>ГЛАВА 3-2</b> Объемная скорость локального кровотока в различных слоях и зонах почки на фоне введения плаферона	<b>36</b>
<b>ГЛАВА 3-3</b> Объемная скорость локального кровотока в различных слоях и зонах почки кролика в состоянии острой кровопотери.	<b>39</b>
<b>ГЛАВА 3-4</b> Объемная скорость локального кровотока в различных слоях и зонах почки кролика на фоне введения плаферона при острой кровопотере	<b>42</b>
<b>ГЛАВА 3-5</b> Объемная скорость локального кровотока в различных слоях и зонах почки кролика на фоне грам-положительного сепсиса	
<b>ГЛАВА 3-6</b> Объемная скорость локального кровотока в различных зонах почки кролика на фоне грам-положительного сепсиса и введения плаферона.	
<b>ГЛАВА 3-7</b> Объемная скорость локального кровотока в различных слоях почки кролика на фоне грам-положительного сепсиса и кровопотери..	
<b>ГЛАВА 3-8</b> Объемная скорость локального кровотока в различных зонах почки кролика на фоне грам-положительного сепсиса , кровопотери и введения плаферона	

### **ГЛАВА 3-9**

Объемная скорость локального кровотока  
в различных зонах почки кролика  
на фоне грам-отрицательно го сепсиса

### **ГЛАВА 3-10**

Объемная скорость локального кровотока в различных слоях  
почки кролика на фоне грам-отрицательно го сепсиса  
и введения плаферона .

### **ГЛАВА 3-11**

Объемная скорость локального кровотока в различных слоях  
почки кролика на фоне грам-отрицательно го сепсиса  
и острой кровопотери.

### **ГЛАВА 3-12**

Объемная скорость локального кровотока в различных слоях  
почки кролика на фоне грам-отрицательного сепсиса , острой кровопотери и введения  
плаферона

### **ГЛАВА 4**

Результаты исследований и их обсуждение

### **ВЫВОДЫ.**

литература.

## Введение

Актуальность работы: Для клинической практики необходимо изучение особенностей внутрпочечного кровотока, так как он, согласно литературным данным, резко меняется при различных патологических состояниях. Гемодинамика почки тесно связана с её гомеостатической функцией. Особый интерес представляют изменения в функции почки при нарушениях состояния кровообращения, таких как кровопотеря и сепсис, тем более что эти патологии нередко сочетаются (септическое кровотечение, распад эритроцитов при сепсисе) и могут привести к таким тяжёлым осложнениям, как шоковая почка, “геморрагический некроз почки”, ОПН. Изучение патогенеза названных патологических состояний представляют несомненный клинический интерес. (Lerman LO, Taler SJ, Textor SC, Sheedy PF 2nd, Stanson AW, Romero JC 1998)

Известно, что при кровопотере в почках возникают выраженные гемодинамические расстройства, а при сепсисе почки относятся к органам, в которых гемодинамические расстройства наиболее выражены. Это ведет к нарушению гомеостатических реакций, имеющих важное защитное значение для организма. Однако данные литературы, касающиеся величин общего почечного кровотока и его внутрпочечного распределения при кровопотере и сепсисе немногочисленны и неоднородны, а при сепсисе на фоне кровопотери вообще отсутствуют. Остаётся неясной взаимозависимость гомеостатических реакции при кровопотере и сепсисе.

Изменение гемодинамики включает в себя как изменения интенсивности кровотока, так и его внутрпочечного послыного перераспределения. Представляется важным послыное изучение микроциркуляторного русла почек, т.к. нередко при неизменённом общем почечном кровотоке происходит внутрпочечное перераспределение крови с возможными грозными осложнениями.

Функционирование каждого органа в первую очередь зависит от его кровоснабжения, расстройство которого приводит к понижению или прекращению деятельности органа.

Малочисленность и противоречивость полученных результатов, а так же недостатки использованных методов с одной стороны, а так же большая частота поражения, ухудшение функции вплоть до развития ОПН, выраженные расстройства микроциркуляторного русла, недоказанность некоторых сторон патогенетических изменений при гнойно-септических заболеваниях, с другой стороны, делают почки проблемным органом при сепсисе. Для ответов на все эти вопросы необходимо проведение специальных экспериментальных исследований с помощью точных и надёжных методов.

К таким методам следует отнести метод водородного клиренса, который имеет значительные преимущества перед другими клиренсовыми методами измерения кровотока. В этом методе используются малые по величине электроды, не травмирующие почечную ткань и не влияющие на местный кровоток. Электроды могут погружаться на разную глубину, что даст возможность измерять кровоток в различных слоях почки. Исследования могут быть многократными. Для регистрации водородного клиренса используется точная электроизмерительная аппаратура.

Известно, что при кровопотере и при сепсисе в почках развивается расстройство кровоснабжения. Почки относятся к органам, в которых наиболее выражены расстройства микроциркуляции при гнойно-септических заболеваниях.

Данные литературы, касающиеся величины общего почечного кровотока и его внутрпочечного распределения при острой кровопотере и остром сепсисе немногочисленны и неоднородны, а при сепсисе на фоне кровопотери вообще отсутствуют.

В этом аспекте представляется актуальным изыскание новых методов по предотвращению необратимых изменений в органах, подвергнутых

вышеописанным патологическим состояниям. Так, в последние годы особое внимание уделяется, наряду с традиционными методами, применению биологически активных веществ, способствующих скорейшему восстановлению функций поражённых органов. В наших исследованиях мы испытывали возможности коррекции нарушений объёмной скорости локального кровотока препаратом плафероном.

Ответы на вышеперечисленные вопросы можно получить при воспроизведении кровопотери, сепсиса и сепсиса на фоне кровопотери в эксперименте при наличии прямого метода, определяющего состояние локального кровотока в почках. Таким методом является метод водородного клиренса, определяющий ОСЛК, которая является важным показателем гемодинамики и микроциркуляции (Д. М. Чернух и соавт., 1984).

Целью и задачей работы является установление возможности коррекции нарушений объёмной скорости локального кровотока препаратом плафероном в различных слоях почек при остром экспериментальном сепсисе в сочетании с острой кровопотерей. Для этого необходимо:

1. Определить послойно показатели ОСЛК в норме.
2. Определить послойно показатели ОСЛК на фоне введения плаферона.
3. Определить послойно показатели ОСЛК на фоне острой кровопотери.
4. Определить послойно показатели ОСЛК при острой кровопотере и на фоне действия плаферона.
5. Определить послойно показатели ОСЛК при остром грам(+) и грам (-) сепсисе.
6. Определить послойно показатели ОСЛК при остром грам (+) и грам (-) сепсисе на фоне действия плаферона.

7. Определить послойно показатели ОСЛК при остром грам (+) и грам (-) сепсисе на фоне острой кровопотери.
8. Определить послойно показатели ОСЛК при остром грам (+) и грам (-) сепсисе, сопровождающемся острой кровопотерей на фоне действия плаферона.

#### Положения, выносимые на защиту

Снижение интенсивности локального кровотока при острой кровопотере возникает во всех слоях, хотя это происходит в неодинаковой степени, в результате чего перераспределение кровотока протекает в сторону увеличения доли кровотока в корково-подкорковом слое почки. При гр (+) сепсисе и гр (-) сепсисе, а также у септических животных на фоне кровопотери происходит внутрипочечное перераспределение кровотока от поверхностных слоев в более глубокие слои почки на фоне значительного уменьшения ОСЛК. Плаферон активизирует общий кровоток во всех слоях. При гр (+) и гр (-), сепсисе плаферон способен оказывать нормализующее влияние на внутрипочечное распределение кровотока, а при сочетании этих состояний с кровопотерей плаферон не способствует сколь либо существенному улучшению локального почечного кровотока. Плаферон может быть рекомендован для использования как при кровопотере, так и в случае гр (+) и гр (-) сепсиса в комплексе с другими медикаментами.

Научная новизна: Впервые методом водородного клиренса исследовалось влияние препарата плаферона на объёмную скорость локального кровотока почки кролика при остром грам (+) и грам (-) сепсисе, а также при сочетании этих патологий с

острой кровопотерей путём послойного измерения интенсивности локального кровотока.

### Практическая ценность

Установлено положительное влияние препарата плаферона при вышеперечисленных патологических состояниях, что даст основание для разработки более совершенной терапии.

## Обзор литературы

Особенности почечной гемодинамики, её нарушения при кровопотере и сепсисе и методы фармакологической коррекции.

Известно, что, начиная с поверхностного слоя корковой зоны и вглубь почечной ткани происходит значительное снижение интенсивности кровотока. В нормальных условиях через кортикальный слой проходит 85-90%, а через медуллярный 10-15% крови. (Ф. К. Мастофи 1972, Н. Я. Коваленко 1982, Thurau, 1964, Г. М. Соловьёв 1973, Щ. Шюк 1981). Вместе с тем, авторы этих исследований отмечают, что медуллярная зона исследована недостаточно объективно, так как в этой зоне происходят противоточные процессы, осложняющие измерения использованными методами (Thurau, 1964). Исследования в основном касались коркового кровотока.

В тоже время по данным (Ullrich et al. 1962) на долю коркового вещества приходится 70% веса почки, а медуллярного 30%.

Сосуды почек обладают приспособительными реакциями. Известны как вазоконстрикторные, так и вазодилататорные реакции сосудов, приводящие к ослаблению или же активизации почечной гемодинамики, в связи с чем меняется диурез и концентрационные характеристики мочи. Вазоконстрикторные реакции сосудов почек в разных слоях не одинаковы. (Denton KM, Shweta A, Anderson WP. 2002) Наиболее выражены эти реакции в корковой зоне почки, вследствие чего возникает феномен перераспределения кровотока, так что доля кровотока в более глубоких слоях при этом повышается (Evans RG, Madden AC, Denton KM 2000). В большинстве работ таким слоем считается наружный медуллярный слой (Thurau 1964, Deetjen 1970), в более поздних работах таким слоем считается глубокий кортикальный слой (Айвар, 1984 Heuser M, Seseke F, Zoller G, Gross AJ, Kugler A, Stojanovic T, Hemmerlein B, Ringert RH. 2001). Смысл перераспределения

является усиление кровотока в области расположения юкстамедуллярных нефронов, более крупных и более мощных по своей фильтрационной и реабсорбционной деятельности (Вагдеч 1966, Lameire et al 1977). Артериолы, особенно эфферентные, имеют наиболее широкий диаметр. Именно сосуды юкстамедуллярных нефронов обладают меньшей выраженностью вазоконстрикторных реакций, чем сосуды поверхностных нефронов (Хэм, Кормак 1984). Кровь из этих сосудов поступает в ложные прямые сосуды капиллярных сетей медуллярной зоны, обходя таким образом сеть нефронов.

Состояния, при которых возникают гемодинамические изменения в почках, привлекают к себе внимание исследователей по сей день. Работ, посвященных, изучению патологических состояний, сопровождающихся ишемией почки, в современной литературе намного больше, чем работ посвященных патологическим состояниям, сопровождающимся вазодилататорными реакциями сосудов почек.

Известно, что даже незначительная кровопотеря 1,3-3,9% от веса тела значительно снижает ОСЛК, причём это понижение является выраженной вазоконстрикторной реакцией сосудов корковой зоны почки (Айвар, 1984, Вилцеб, 1986, Джурко, 1985, Чазов, 1979, Тареев, 1972 и др.).

Понижение кровотока в корковой зоне почки при кровопотере, по данным ряда авторов, является причиной такого грозного осложнения, как острая почечная недостаточность (Babics, 1964, Bernstein, 1965, Black, 1967, Е. М. Тареев, 1958, Бырсан, 1971 и др.).

Наряду с этим ряд авторов возникновения ОПН связывают с другими причинами.

Так А. Gueraga-Rojas (1964) в своём выступлении на XIII конгрессе международного общества урологов в Лондоне, касаясь патогенеза острой почечной недостаточности, придаёт большое значение нарушению проходности канальцев вследствие закупорки их просвета цилиндрами или в результате сдавления резко

отечной межклеточной тканью. Возникновение цилиндров объясняет высокой концентрацией мочи и понижением её рН вследствие ишемии канальцевого эпителия.

Naill, V. Doyle, 1966, L. Moilloux et al. 1966, сообщили о возникновении ОПН после внутривенного введения декстрана, в некоторых случаях после введения декстрана с низким молекулярным весом, что, по мнению авторов, подтверждает теорию о канальце вой обструкции как о причине ОПН. (Ajikobi DO, Novak P, Salevsky FC, Cupples WA 2000)

Л. Г. Лисовская и К. Н. Сидельман (1955) описали тотальный некроз почек у девочки 10 лет, возникший на почве распространенного аллергического поражения сосудов.

А. Я. Пытель и С. Д. Голигорский (1963) считают, что аллергический фактор ведёт скорее к кортикальному некрозу, нежели к типичной ОПН.

Р. Vassali и G. Richet (1960) в их гипотезе о патогенезе острой почечной недостаточности большое значение придавали гемоконцентрации и объясняют возникновение ОПН замедлением кровотока или стазом в мозговом слое, что доказывается наличием тромбоза в v. Recta.

Существуют и другие версии возникновения ОПН. Резюмируя вышесказанное можно заключить, что возникновению ОПН способствуют такие факторы, как прямое токсическое воздействие некоторых веществ, аноксия, аллергический фактор, закупорка просвета канальцев (O. Munck 1958, Патвигдеч, 1962; Zollinger, 1956, Guisaga-Rojas, 1964, Петров и Васадзе, 1972, Кулагин, Болдина, 1980, Джонсон, 1982 и др.).

Изучение внутрипочечной гемодинамики после кровопотери привлекает большое внимание исследователей и относится к сравнительно малоизученным вопросам. (Amiri F, Garcia R. 1996)

Впервые хирург Truetta в 1947 г обратил внимание на тот факт, что у раненых происходит перераспределение внутрипочечного кровотока от поверхностных слоев в сторону юкстамедуллярной (кортикомедуллярной) границы. В дальнейшем Truetta и соавт. 1948 подтвердили этот факт в опытах на кроликах.

Данный факт подтвердился в работах Г. В. Ковалевского (1963). Изучая функциональное состояние почек при острой кровопотере на основании морфологического исследований Ковалевский пришёл к выводу, что при острой кровопотере перераспределение крови в почках происходит по типу юкстамедуллярного шунта вследствие спазма междольковых артерий и афферентных артериол кортикальных клубочков при сохранении интенсивного кровотока по сосудам кортикомедуллярной области. (Futrakul N, Yenrudi S, Sensirivatana R, Watana D, Laohapaibul A, Watanapenphaibul K, Kingwatanakul P, Futrakul P, Futrakul S 2000)

О значительном нарушении функций почек после острой кровопотери свидетельствуют также некоторые клинические наблюдения. (Verbeke M, Van de Voorde J, de Ridder L, Lameire N 1999) Большую роль в разработке представлений об общем и регионарном кровотоке в почках сыграли клиренсовые методы с использованием разнообразных веществ, определяющих специфику метода. В специфике каждого метода играет также роль способ измерения клиренса, используемые для этого приборы и процедура измерения.

Функция почек неизменно ухудшается у людей на различных стадиях кровопотери, протекающей даже без клинически видимой почечной недостаточности. Обычно в условиях тяжелой гипотензии наблюдается олигурия или анурия, а в более поздних стадиях кровопотери и, особенно во время терминальной фазы, гематурия и уремия (Edel et al, 1962, Buchborn, 1967). Шоковая перестройка почечного кровотока – внутрипочечное шунтирование крови через юктагломерулярную систему со снижением давления в гломерулярных афферентных артериолах ниже 60-70 мм рт.

ст. – является причиной ишемии коркового слоя, индуцирует выброс катехоламинов, активирует ренин-альдостероновую систему с выработкой ренина, антидиуретического гормона и тем самым вызывает почечную афферентную вазоконстрикцию с дальнейшим ишемическим повреждением эпителия извитых канальцев с повышением концентрации кальция и свободных радикалов в клетках канальцевого эпителия. Ишемическое поражение почечных канальцев при ОПН часто усугубляется их одновременным прямым токсическим повреждением, вызванным эндотоксинами. Вслед за некрозом (ишемическим, токсическим) эпителия извитых канальцев развивается утечка гломерулярного фильтрата в интерстиций через поврежденные канальцы, которые блокируются клеточным детритом, а также в результате интерстициального отека почечной ткани. Интерстициальный отек усиливает ишемию почки и способствует дальнейшему снижению клубочковой фильтрации. Степень увеличения интерстициального объема почки, а также степень снижения высоты щеточной каймы и площади базальной мембраны эпителия извитых канальцев коррелируют с тяжестью ОПН или облегчает ее течение (Futrakul N, Yenrudi S, Sensirivatana R, Watana D, Laohapaibul A, Watanapenphaibul K, Kingwatanakul P, Futrakul P, Futrakul S 2001)

Вазоконстрикторные реакции при кровопотере разделяются на компенсаторные, к которым относится феномен централизации кровообращения и которые происходят за счёт веномоторного рефлекса, не сопровождающиеся повреждением тканей, и на вазоконстрикторные, направленные на нормализацию кровяного давления и сопровождающиеся ишемией и повреждением тканей.

При потере 10-15% (500 мл) объёма крови сосудистые реакции ограничиваются первой стадией, потеря более 15% крови сопровождается стадией сосудистых реакций (С. В. Иванова и соавт., 1971; Г. М. Соловьёв, Г. Г. Радзивил, 1973; Albert, 1963; Weil, Shubin, 1971).

Т. Г. Чигогидзе (1987) в эксперименте показал, что дробная и непрерывная кровопотеря сопровождается параллельным изменением ОСЛК и диуреза. Согласно полученным данным во время нарастающей кровопотери ОСЛК меняется пофазно. Сначала ОСЛК прогрессивно понижается с одновременным уменьшением диуреза, затем возникает фаза стабилизации интенсивности кровотока и диуреза и, наконец, продолжающаяся кровопотеря приводит к полному прекращению гемоциркуляции и диуреза. Постепенное понижение АД в первой стадии прекращается во второй, на основании чего делается вывод, что уровень АД не отражает степени кровопотери, на что обратили внимание и другие работы (Джурко, 1975). На основании своих экспериментов Т. Чигогидзе делает вывод, что снижение ОСЛК в поверхностном слое корковой зоны при кровопотере в первой фазе имеет важное гомеостатическое значение для организма – экономия жидкости и регуляция уровня АД. Фаза стабилизации гемодинамики в почке при продолжающейся кровопотере направлена на поддержание механизмов восстановления объема крови.

Острая кровопотеря означает немедленное уменьшение объема циркулирующей крови (ОЦК). Внезапная гиповолемия является мощным фактором стресса. Она вызывает вегетативно-эндокринные сдвиги, которые известны сегодня как неспецифический адаптационный синдром (Selye, 1960) или постагрессивная реакция (И. Теодореску-Экзарку, 1972). Возрастает тонус симпатической нервной системы, многократно усиливается секреция катехоламинов надпочечниками. Уровень адреналина в плазме повышается в 50-100 раз, норадреналина в 5-10 раз, соответствующая стимуляция L-рецепторов вызывает спазм сосудов почек (Berik et al 1967, 1970, Gill et al, 1969; Забродин, Карцер, 1985).

Доказано, что выработка катехоламинов зависит от уровня АД. Вместе с тем известно, что чувствительность сосудов почек к действию катехоламинов не одинакова. Более повержены их действию сосуды на поверхности корковой зоны,

менее -- в медуллярной, что и является причиной перераспределения кровотока (Balint et al 1969; Barger 1966; 1959; 1967; Kilcorne, Cannon, 1971).

Дальнейший этап в развитии механизма вазоконстрикторных реакций связывают с ренин-ангиотензиновой системой (Jackson EK, Herzer WA, Kost CK Jr, Vyas SJ 2000)

Под влиянием норадреналина отмечается повышение секреции ренина (Yander 1965). Стимуляция секреции ренина может осуществляться как непосредственно через симпатическую иннервацию ЮГА, так и опосредованно через уменьшение почечного кровотока (Smith, 1956). Механизм образования ренина в настоящее время связывают со специальным сенсором в ЮГА, называемым плотным пятном, хотя нет единого мнения о его конкретном механизме. (Daris, 1980; Lowitz et al, 1969; Thureau, Mason, 1974 и др.).

В результате цепочки реакций из ренина образуется ангиотензин II (АТII), который, действуя на почечные сосуды, усиливает их констрикторную реакцию (Серебровская, 1964; 1972; Levens et al 1981; Lever, Peart 1964) АТII повышает чувствительность адренорецепторов к катехоламинам, увеличивает отделение катехоламинов симпатическими нервами, влияет на канальцевую реабсорбцию, стимулируя натриевый насос (Zerens et al, 1981; Серебровская, 1972; Thureau et al, 1968).

Усиленная деятельность надпочечников означает изменения во всей системе надпочечники - гипофиз, в том числе усиленную секрецию альдостерона и антидиуретического гормона (АДГ) – веществ, регулирующих водно-солевой, белковый и углеводный обмен (Вагнер, 1977, Вилцеб, 1986; Натогин, 1976; 1982; Чикина, 1976 и др.).

Синергизм механизмов вазоконстрикторных реакций делает почку узловым органом в восстановительных процессах при кровопотере (Натогин 1982; Заалишвили и соавт. 1972).

Наряду с этим в работах последних лет показано, что в условиях кровопотери активизируются системы, обладающие вазодилататорными эффектом. К ним относится калликреин-кининовая система и простагландины (Марголис, Бьюсе, 1983; Dunn, 1984; Terragno et al., 1977 и др.).

Между вазоконстрикторными и вазодилататорными системами устанавливается обратная связь. Так, например, известно, что ишемия, АП II, брадикинин стимулируют синтез простагландинов (Zusmann et al 1977; Dunn et al, 1978) в то же время простагландины стимулируют выработку ренина (Bentlir 1972; Henrich, 1982; Larson et al, 1974; Franko et al, 1977).

Действие кининов особенно выражено в поверхности корковой зоны. Однако механизм действия остаётся спорным и по сей день. (Hvistendahl JJ, Pedersen TS, Hvistendahl GM, Djurhuus JC, Frokiaer J 2001)

Простагландины образуются в клетках ЮГА и медуллярном слое. Их действие направлено на мембрану клеток мышечного слоя сосудов, они угнетают образование катехоламинов нервной тканью, с понижением активности адренорецепторов. Но по сей день окончательный механизм их действия остаётся предметом споров. Вместе с тем существуют простагландины вазоконстрикторного действия, например тромбоксан  $A_2$ . Важно отметить, что простагландины образуются в медуллярной зоне, где не образуется каких-либо вазоконстрикторных факторов (Aiken, Yane, 1973, Duesberg, Schröder 1944).

Г. Ш. Васадзе считает, что при геморрагическом шоке развитие ОПН не является основной причиной необратимых процессов, особенно в случаях, когда в самих почках не обнаруживаются необратимые изменения. Однако, Г.Ш. Васадзе считает, что значение нарушения функции почек для обратимости при шоке и кровопотере остаётся мало изученным вопросом и требует дальнейших исследований.

. Вот уже несколько десятилетий сепсис остается одной из актуальных проблем современной медицины в силу неуклонной тенденции к росту числа больных и стабильно высокой летальности – 30–50%, которую демонстрируют самые авторитетные отечественные и зарубежные клиники (Musciolo DC, Vlasovnikov VM 2000). Только в странах Западной Европы ежегодное число септических больных превышает 500 тысяч. Согласно сводным европейским данным, частота тяжелого сепсиса среди пациентов в различных отделениях реанимации и интенсивной терапии колеблется от 2 до 18%, а септического шока – от 3 до 4%. При этом средняя длительность нахождения в этих отделениях составляла  $7,5 \pm 1,5$  дня и  $35 \pm 9$  дней в стационаре. В этой связи весьма существенны и затраты, которые несет общество, оказывая помощь пациентам с сепсисом. Общие расходы, связанные с лечением септического больного, в 6 раз выше, чем у пациентов без тяжелых инфекционных осложнений. (Sakarya ME, Arslan H, Unal O 2000)

В результате огромного количества исследований стало очевидным, что развитие органно-системных повреждений, прежде всего, связано с неконтролируемым распространением провоспалительных медиаторов из первичного очага инфекционного воспаления с последующей активацией под их влиянием макрофагов в других органах и тканях и выделением аналогичных эндогенных субстанций.

Важно подчеркнуть, что диссеминация микроорганизмов может вообще отсутствовать или быть кратковременной. Однако и это способно запускать выброс провоспалительных цитокинов на удалении от очага.

Рост распространенности сепсиса связывают с:

- постарением населения;

- увеличением продолжительности жизни лиц с тяжелыми хроническими инвалидизирующими заболеваниями (хронический обструктивный бронхит, почечная недостаточность, сахарный диабет, лейкозы и др.);
- более широким включением в схемы терапии глюкокортикоидов, цитостатиков;
- повышением инвазивности лечения, проявляющимся в расширении показаний к обширным радикальным операциям, длительной катетеризации вен и артерий, экстракорпоральной детоксикации.

Сепсис вызывает серьезное разрушение микрообращения с последующей гипоксией ткани и рассматривается ключевым фактором в развитии дисфункции органа. Традиционно измеряемые параметры кровообращения, такие, как макрогемодинамика, не отражают в полной мере расстройства микроциркуляции. Оценка серьезности этих расстройств и эффективности стратегий возвращения к жизни требует, чтобы новые клинические технологии нацелились на нормализацию микрообращения. Характерно, что нарушения микроциркуляции при сепсисе носят неоднородный характер: сочетаются зоны вазодилатации и вазоконстрикции.

В 70-х годах прошлого столетия летальность от сепсиса составляла 50-60% (Бочоришвили В.Г., 1998, Гончарова Е.И., 1978)

Несмотря на безусловные успехи современной медицины и фармакологии, частота поражения, а также летальность, вызванная сепсисом, до сих пор остаётся высокой (Мальченко В.Е., 1984, Smith-Erichen N., 1987). Этот факт можно объяснить быстрой адаптацией микроорганизмов к антибиотикам. Немаловажную роль в развитии сепсиса играет также госпитальная инфекция (Kashiwagi et al 1969). При динамическом исследовании микрофлоры трофических язв обнаружилось, что во время пребывания больных в стационаре грам-отрицательная флора увеличивается с 52,6% до 68,1%, тогда как грам-положительная уменьшается примерно вдвое (Гегия Е. и соавт. 1983). Возбудителями сепсиса могут являться бактерии, грибки,

простейшие и вирусы. На долю бактерий приходится более 95% случаев. Этиологическая структура в конкретном лечебном учреждении во многом определяется составом пациентов. Существует определенная взаимосвязь между локализацией очага инфекции и характером микрофлоры, инициировавшей генерализованный инфекционно-воспалительный процесс

На сегодняшний день в большинстве центров частота грам-положительного и грамотрицательного сепсиса оказалась приблизительно равной. Это произошло в результате увеличения роли таких бактерий, как *Streptococcus* spp., *Staphylococcus* spp. и *Enterococcus* spp. Инвазивность лечения и рост численности лиц со сниженной антиинфекционной защитой увеличили долю инфекций, вызванных условно-патогенными микроорганизмами, в особенности *S.epidermidis*. Среди стафилококков, вызывающих сепсис, наблюдается неуклонное увеличение метициллинорезистентных штаммов.

Исчезновение доминирующей роли грамотрицательных микроорганизмов, сопровождается изменениями этиологической структуры внутри этой группы. Выросла частота сепсиса, вызываемого неферментирующими грамотрицательными бактериями (*Pseudomonas aeruginosa* и *Acinetobacter* spp.), а также *Klebsiella pneumoniae* и *Enterobacter cloacae*. Повышение их значимости в развитии тяжелых инфекций связано с излишне широким использованием в клинической практике цефалоспоринов III поколения и аминогликозидов.

Увеличение продолжительности жизни лиц, перенесших критические состояния, популярность схем комбинированной антибиотикотерапии и новые препараты ультраширокого спектра действия обусловили появление прежде крайне редко встречавшихся в патологии микробов, таких как *Enterococcus faecium*, *Stenotrophomonas maltophilia*, *Flavobacterium* spp. Перестал быть исключением сепсис, вызываемый грибами (обычно рода *Candida*). Риск его возникновения

существенно повышается у больных с высоким индексом тяжести общего состояния, с тяжелой почечной дисфункцией, потребовавшей проведения экстракорпоральной детоксикации.

Таким образом, с позиций современных представлений, сепсис – это патологический процесс, осложняющий течение различных заболеваний инфекционной природы, основным содержанием которого является неконтролируемый выброс эндогенных медиаторов с последующим развитием воспаления и органно-системных повреждений на дистанции от первичного очага. Развитие отдаленных пиемических очагов – один из клинических вариантов течения сепсиса, определяемый характером микрофлоры. В частности, он характерен для сепсиса стафилококковой этиологии.

С практической точки зрения важно отметить, что скорость реакций септического каскада резко возрастает в условиях гипоксии из-за экспрессии цитокиновых рецепторов на поверхности клеток.

В распространении системного воспалительного ответа важная роль принадлежит кишечнику. Нарушения микроциркуляции ведут к патологической проницаемости слизистой оболочки и сопровождаются транслокацией бактерий и эндотоксинов в мезентериальные лимфатические сосуды, портальную систему, а затем в систему общей циркуляции, поддерживая тем самым генерализованный инфекционно-воспалительный процесс.

В результате дисфункции печени, почек, кишечника появляются новые повреждающие факторы: промежуточные и конечные продукты нормального обмена в высоких концентрациях (лактат, мочевины, креатинин, билирубин); медиаторы регуляторных систем (калликреин-кининовой, свертывающей и др.), продукты извращенного обмена (альдегиды, кетоны, спирты); вещества кишечного происхождения (индол, скатол и др.).

Сепсис, как полиорганное заболевание, поражает и почки, однако данные на этот счёт противоречивы и неоднородны. Так, ряд авторов считает, что во время стафилококкового сепсиса не обнаруживаются существенных изменений в моче вплоть до терминального состояния (Билибин А.Ф. и соавт. 1981г, Бочоришвили В.Г. 1979), а незначительные лейкоцитурия и альбуминурия рассматривались как проявление пиелонефрита (Толипова Т.И., 1972г.). Однако большинство авторов склонны видеть в этом одно из осложнений сепсиса (Долидзе И. Д., 1973г., Пытель А.Я., 1963г., Krupp Y., 1995г.). Отмечалось также, что при сепсисе любой тяжести и этиологии нарушения в почках могут не приобретать того манифестированного характера, какой наблюдается при пиелонефрите.

Сепсис является одной из основных причин в возникновении ОПН – 42,6%—53% (Кулаков Г.П., 1975г., Салашный Г.И., 1967г., Челмакина В.П., 1983г.). Рахманова А.Г. (1987г.) считает ОПН наряду с возникновением гнойного эмбола в жизненно важных органах основной причиной смертности при сепсисе.

Особое внимание уделяется такому грозному осложнению сепсиса, как инфекционно-токсический шок, типичное проявление грам-отрицательного сепсиса, который часто ведёт к развитию ОПН и смерти больного (Бочоришвили В.Г., 1983г., 1988г, Ветров В.В., 1987г., Гудивок И.И., 1980г., Гуртовой Б.А., 1976г., Персиянинов Л.С. 1970г., Пытель Ю.А., 1976г., Рябцева И.Т., 1976г, Челмакина В.П., 1983г, Шкроб О.С., 1976г., Cuningam F.G., 1973, Fine S). Известно также, что инфекционно-токсический шок может быть вызван и грам-положительной флорой (стафилококковый сепсис), причём оба эти варианта различаются и по клиническому течению (Бочоришвили В.Г. 1988, Gall Y. 1974).

По мнению некоторых авторов (Н.Пермяков, 1982) инфекционно-токсический шок не является сепсисом, а только следствием резорбции токсинов. Они мотивируют это возможным отсутствием бактериемии. Действительно, вероятность того, что из крови не высеялась микрофлора во время сепсиса, достаточно велика.

Возможен также обратный процесс – при наличии бактериемии полное отсутствие проявления сепсиса (Бочоришвили В.Г. 1988).

Ряд авторов (Петров Р.В. и соавт. 1985) отмечают, что даже при явной бактериемии результаты бактериологических исследований могут быть отрицательными. Этот феномен объясняется тем, что, например, кишечная палочка при попадании в кровь подвергается фагоцитированию с одновременным освобождением эндотоксинов, что ещё более усугубляет состояние больного.

Для изучения регионального почечного кровотока и микроциркуляции, что, в частности, является и предметом наших исследований, неприменимы методы изучения общего почечного кровотока (например, определение почечного кровотока насыщением почек закисью азота, а также разведением индикатора и др.)

Moore et Gewertz описывают методы исследования регионального почечного кровотока радиоактивными микросферами, диффундирующими мечеными атомами газов, методы выделения тепла, кинематографические и лазерные методы.

Применение радиоактивных микросфер для определения регионального кровотока заключается в следующем. Мелкие (< 60 микрон) меченые частицы, введённые в центральное кровообращение, распределяются и захватываются периферическими сосудистыми ложами пропорционально скорости кровотока. Этот метод позволяет одновременно исследовать региональные кровотоки в различных органах.

Вышеуказанным методом можно воспользоваться при определении кровотока во всём корковом слое. При изучении кровотока в одном слое этот метод применять нельзя. Следует отметить, что у этого метода имеются и другие ограничения, а именно, для подсчёта в органе микросфер требуется умерщвление животного, из-за чего он не пригоден для динамических исследований.

При определении почечного кровотока с помощью диффундирующих атомов меченых газов используются меченые атомы Криптон-85 и Ксенон-133. Этот метод требует непосредственного введения в почечную артерию газа, растворённого в

физиологическом растворе. Внешний подсчёт гамма-излучения от почек позволяет получить многоэкспоненциальную кривую вымывания. Метод технически сложен и не пригоден для изучения динамических процессов, т.к. не позволяет непрерывно измерять кровоток. 243

Микрокинематографические методы не позволяют визуализировать внутренние кортикальные структуры, требуют разреза лоханки и также не пригодны для изучения поставленных нами вопросов.

Лазерная спектроскопия применяется для определения регионального кровотока в небольших областях. Отражённые лазерные сигналы анализируются доплеровским методом. Регистрируемые сигналы отражают только относительный кровоток, вследствие чего возможности метода ограничены. (Bertolotto M, Quaia E, Galli G, Martinoli C, Locatelli 2000)

Метод выведения тепла требует хирургического вмешательства для имплантации датчиков, т.к. относительные изменения кровотока параллельны тепловым изменениям. Утечка тепла влияет на результаты, поэтому метод также ограничен и не нашёл широкого применения.

Powers et al. предложили неинвазивное измерение индекса (показателя) почечного кровотока. Метод основан на определении почечного объёма с помощью ультразвука и на радионуклидном измерении среднего времени транзита вещества болуса-партехната через почки. На основе этих данных подсчитывается величина кровотока. Имеется хорошая корреляция показателей почечного кровотока, определённых этим методом и методом инъекции микросфер.

Ультразвуковой метод измерения кровотока также успешно применяется – частота отражённого сигнала пропорциональна скорости кровотока. но он требует дорогостоящей аппаратуры и навыков работы с ней. (Lindner JR, Song J, Christiansen J, Klibanov AL, Xu F, Ley K. 2001, K, Brkljacic B, Sabljac-Matovinovic M, Morovic-Vergles J, Cvitkovic-Kuzmic A, Bozиков 2001 K, Brkljacic B, Sabljac-Matovinovic M,

Bertolotto M, Quaia E, Galli G, Martinoli C, Locatelli Morovic-Vergles J, Cvitkovic-Kuzmic A, Bozиков)

Aukland at al. предложили полярографический метод определения объёмной скорости крови, основанный на способности вдыхаемого через лёгкие инертного газа водорода свободно диффундировать в ткани и затем вымываться из них прямо пропорционально объёмной скорости крови.

В наших исследованиях для изучения особенностей гемодинамики использовался метод водородного клиренса, основанный на принципе Фика, позволяющий достаточно точно, надёжно и удобно измерять объёмную скорость локального кровотока. Метод этот по сравнению с другими более точный и удобный в эксплуатации. Следует подчеркнуть, что экспериментальные работы по изучению внутрипочечной гемодинамики при кровопотере методом водородного клиренса в доступной литературе отсутствуют.

Известно, что в исследованиях последних десятилетий особое значение уделяется применению тех биологически активных веществ, которые вырабатываются в организме человека. (Noiri E, Nakaо A, Uchida K, Tsukahara H, Ohno M, Fujita T, Brodsky S, Goligorsky MS. 2001 Conti M, Eschwege P, Ahmed M, Paradis V, Droupy S, Loric S, Bedossa P, Charpentier B, Legrand A, Benoit G. 2001).

Так, получены сравнительно хорошие результаты в лечении ишемического повреждения почек при применении простагландина, инозина, везапамила, трапидила и др. (Lerman LO, Schwartz RS, Grande JP, Sheedy PF, Romero JC 2001)

Около 15 лет назад под руководством академика В.М.Бахуташвили в Институте медицинских биотехнологий Академии Наук Республики Грузия была разработана методика получения плацентарного интерферона. Препарат получил название Плаферона. Научные исследования подтвердили, что активное начало получения препарата не было связано с содержащимся в нём интерфероном. Плаферон является препаратом, полученным методом вирус-индукции из амниохорической

оболочки человека. Это препарат белково-пептидной природы и содержит эндогенные фармакологически активные вещества, определяющие его различные фармакологические свойства. Часть этих веществ (бета-эндорфин, энкефалины, вазоактивный интестинальный пептид, субстанция Р, атриопептид и др.) в настоящее время идентифицирована.

Экспериментальные исследования и клинический опыт применения Плаферона в других областях медицины показали, что препарат имеет следующие фармакологические свойства

--при иммунодепрессии различной этиологии препарат повышает общее количество циркулирующих Т-лимфоцитов и восстанавливает нарушенный баланс Т-хелперов и супрессоров

--в мононуклеарных клетках периферической крови регулирует метаболизм циклического АМФ, ингибирует активность претикиназы С, что обуславливает противовоспалительное действие препарата

--обладает гепатопротекторным действием

--активирует процесс гликолиза и регулирует транспорт глюкозы через клеточную мембрану

--улучшает микроциркуляцию и снабжение кислородом мозга, сердца и печени.

Помимо наших исследований было изучено влияние плаферона на работоспособность почек при других патологических состояниях. Так, например в 1990 году Г.Г.Хвадагани и соавторы изучали действие плаферона на почку при её тепловой ишемии. В этих исследованиях статистически достоверно установлено, что препарат Плаферон способствует быстрейшему восстановлению функции почки, улучшает метаболизм и энергетику митохондрий, ингибирует активацию перекисного окисления мембранных липидов, его противоншемический эффект не отличается от такового при локальной гипотермии. Д.Чавчанидзе и сотрудники в

1990 выявили защитное и стимулирующее влияние препарата Плаферон на почку после её искусственно вызванной длительной обструкции у лабораторных животных. В экспериментальных условиях было также доказано защитное влияние препарата Плаферон на почку после воздействия электрогидравлических импульсов во время сеанса экстракорпоральной литопринсии.

## Глава 2

### Материал и методы исследования

Экспериментальные исследования проведены на 120 кроликах породы “Шиншилла”, самцах весом 1,8-2,5 кг. Все животные были половозрелые (В. И. Западнюк 1970), к тому же мы исходили из данных, согласно которым объёмная скорость локального кровотока в поверхностном слое корковой зоны почки в норме и при кровопотере не отличается от таковой у взрослых животных, а также об отсутствии различий этих характеристик самцов и самок по объёму циркулирующей крови (Немец, Бек Магометов, 1968, 1969 Т. Г. Чигогидзе 1987). Решено было для лучшей стандартизации опытов эксперименты осуществлять на самцах, объём циркулирующей крови у которых составляет 6,8-7,0%.

Выбор кроликов как экспериментальных животных диктовался следующими соображениями. Кролик по своим размерам удобен для оперирования, манипулирования на почке, внутривенных инфекции и дозированных кровопусканий.

В этом отношении он имеет преимущество как перед собакой (большой размер, разнопородность и т.д.), так и перед крысой (слишком малый размер).

О близости гемодинамических почечных реакций при кровопотере у кроликов и человека отмечают многие авторы (Левин, 1971 и др.).

Объёмная скорость локального кровотока измерялось методом водородного клиренса предложенного Aukland et al. 1964 и разработанного другими авторами (Lassan 1969, Fiesch et al 1975, Vacobson 1981, Risen et al 1967, Бежанов 1971, Макаров 1984, Шахнович 1970, Кипиани 1972, Чигогидзе 1987).

Метод основан на способности инертного газа водорода, поступающего в организм после вдоха через лёгкие и далее в ткани, диффундировать, а затем вымываться прямо пропорционально объёмной скорости кровотока в них. Процесс

вымывания сопровождается генерацией тока на предварительно введенном в ткань платиновом электроде, конец которого специально оголён. Платиновый электрод активный, в качестве же пассивного использовался электрод из хлорированного серебра. Платиновый электрод изготовлялся из платиновой проволоки диаметром 0,1-0,5 мм, монтируемой на иглах из коры бамбука. Платина покрывалась изолирующим веществом (бакелитовым лаком или суперцементом), кончик зачищался и платинировался в растворе платинохлористо-водородной кислоты.

Серебряный электрод изготовлялся из пластинки площадью 2-3 см<sup>2</sup>, хлорировался в паре с графитовым стержнем 65% растворе поварённой соли. Накладывался пассивный электрод на кожу, где он подшивался в стационарном положении на все время опыта.

Использованный нами метод сравнительно прост, является количественным, позволяет проводить многократное измерение в процессе опыта. Вместе с тем он требует:

1. Использования электроизмерительной аппаратуры.
2. Хорошо отлаженного расчёта с подготовкой номограммы для произведения быстрого расчёта.
3. Хирургической операции, позволяющей достигнуть органа наиболее щадящим способом и с удобным обнажением органа для измерительной манипуляции.

Для измерения напряжения тока, пропорционального концентрации водорода в крови, использовалась установка, предложенная А. А. Макаровым, В. П. Макаровым и А. Б. Цыпиным (1980), которая включает в себя рН метр – “рН/340” и самописец “Н-327”, а также набор различных по величине сопротивлений, необходимых для создания оптимальных условий измерений, в связи с разнообразием поверхности платиновых электродов, измерений температуры объектов и прочее. Эта установка позволяет производить регистрацию напряжения

тока с использованием полной широты диаграммной ленты самописца, что увеличивает точность расчёта скорости кровотока.

В основу измерения ОСЛК положен принцип Фика. Очищение ткани от водорода происходит по экспоненциальному закону. Расчёт производится по формуле:

$$\text{ОСЛК} = 69,3/T^{1/2} \text{ мл/мин на } 100 \text{ г. массы,}$$

Где  $T^{1/2}$  - период полувыведения вещества, определяемого по кривой выведения. Для определения времени  $T^{1/2}$  применяли графический метод. Экспоненциальная кривая очищения разных слоев почки от водорода переносится на полулогарифмическую бумагу, в результате чего (если кривая является монэкспонентной) получается прямая линия, по которой легко определяется время  $T^{1/2}$ . В случае же, если кривая очищения является биэкспонентной, то в результате последовательного логарифмирования получают две прямые, по которым можно определить  $T^{1/2}$  как для быстрой, так и для медленной составляющей кривой.

Для этого необходимо дать животному вздохнуть несколькими вдохами водород, что легко достигается. Вдох водорода на полярографе отмечается подъёмом кривой, а затем, по мере выхода водорода из ткани, снижением её. Это позволяет рассчитать период полувыведения и откалибровать полярографическую кривую для быстрого счёта. Полярограмма записывается с помощью устройства, включающего ленту метр с полярографической приставкой и самописец со скоростью движения бумаги 72X10 мм/час

Особое внимание уделялось сохранению постоянного режима в помещении 20-22<sup>0</sup>С, так как известно, что величина почечного кровотока зависит от температуры окружающей среды (О. Шюк 1981).

Операции производилась под наркозом. Использовался нембуталовый наркоз. 40 мг/кг внутривенно (Гацуря 1977, Ш. С. Мачавариани и соавт. 1979, Т. Г.

Чигогидзе 1987). Наркоз осуществлялся за 30 мин до фиксации. Благодаря наркозу исключались двигательные реакции.

Кролики фиксировались животом вверх. Затем выстригалась шерсть в области шеи, бедра и люмбальной области. Кожа в этих местах обрабатывалась спиртом и йодом. На шее отпрепаровывали общую сонную артерию. АД измеряли в сонной артерии кровавым методом. Регистрацию величин давления производили с помощью ртутного манометра и специально подобранных катетеров. Систему резиновых и стеклянных трубок к ртутному манометру заполняли физиологическим раствором с добавлением 200-300 ед. гепарина. Животному также вводился гепарин внутривенно 0,25 мл/кг веса тела.

Препарировали бедренную артерию, из которой производилось кровопускание. Почку выделяли люмбальным разрезом, не вскрывая брюшной полости, фиксируя в это время кролика в полубоковом положении (рис 1). Выделенную почку для предотвращения высыхания её поверхности периодически орошали физиологическим раствором.

Измерения производили в части опытов на правой почке, в части -- на левой..

Для измерения ОСЛК были проведены предварительные измерения на почке кролика глубины введения электродов в целях регистрации ОСЛК в поверхностном слое корковой зоны, в глубине корково-подкорковой зоны и в медуллярной зоне. По существу корково-подкорковой зоной мы считали пограничный слой корковой зоны с медуллярной зоной, глубина проникновения электрода для достижения этого слоя состояла 3-4 мм, а в поверхностном слое 0,5-1,0 мм. В медуллярной зоне электроды достигали центра этой зоны, глубина погружения электрода составляла 7-8 мм. После окончания опытов точность погружения электродов была отконтролирована на вскрытии (рис.2).

Кровопотеря производилась из бедренной артерии в течение 20-30 мин и составляла 10-12 % ОЦК. Измерения производились через 30-40 мин.



Рис.1 Фиксация кролика



10mm

Рис.2 Глубина погружения электродов

Плаферон вводили внутривенно из расчёта 0,2 мг/на 1 кг веса. ОСЛК измерялась через 30-40 мин.

При моделировании острого сепсиса был учтён большой опыт лаборатории ЦНИЛ-а ТГГИ под руководством М. Ч. Моисцрапишвили, где были разработаны и многократно апробированы другими авторами модели острого как грам (+), так и грам (-) сепсиса.

Модель грам (+) острого сепсиса вызывалась путём внутри перитонеального введения 30 млрд. микробной эмульсии золотистого стафилококка штамм N4293 на фоне предварительного введения животным стафилококкового токсина.

Для получения острого грам (-) сепсиса внутривнутриперитонеально вводилась *E. coli* в количестве 15 млрд. микробных единиц.

Опыты в сериях с сепсисом производились через 72 ч., когда была налицо картина острого сепсиса. Отмечалось повышение температуры, общее недомогание, адинамия, потеря аппетита, похудание. Были налицо симптомы генерализации процесса - конъюнктивит, ринит, понос, парезы и параличи конечностей. Следует отметить, что описанные симптомы наблюдались у животных с разной частотой и степенью выраженности. Для чистоты опыта мы отсеивали резистентных животных.

Мы не проводили серологических и бактериологических исследований после окончания опытов, т.к. методика моделирования сепсиса была неоднократно апробирована другими авторами и доказана высокая корреляция между клиническими и лабораторными данными при диагностике сепсиса (Джапаридзе С.А., пат. N160, 17 мая 1997г.). Для обнаружения сепсиса мы использовали также "Метод визуальной классификации под статистическим контролем" (Дгебуадзе М.А., 1984, Лосев Е.В., 1981, Стефанов С.Б., 1981)

Животные были разбиты на 12 серий по 10 кроликов в каждой:

1 серия – у кроликов в норме

2 – на фоне плаферона

3 – кровопотеря

4 – кровопотеря на фоне плаферона

5 – грам (+) сепсис

6 – гр (+) сепсис + плаферон

7 – гр (+) сепсис + кровопотеря

8 – гр (+) сепсис. + кровопотеря +плаферон

9 – гр (-) сепсис.

10 – гр (-) сепсис. + плаферон

11 – гр (-) сепсис. + кровопотеря

· 12 – гр (-) сепсис. кровопотеря +плаферон

Для обработки результатов исследований использовались стандартные общепринятые методы статистического анализа (Полякова, 1971 и др.), т. е. устанавливалась статистическая достоверность различий средних, при сравнении результатов различных серий наших опытов.

## Глава № 3-1

### Объемная скорость локального кровотока в различных слоях и зонах почки кролика в норме

В этой группе исследований (первая группа) перед нами была поставлена задача определения исходных величин локального кровотока методом водородного клиренса у кроликов, которым производилась только люмботомия под нембуталовым наркозом. Данные этой группы являлись контрольными. Исследовались объемная скорость локального кровотока (ОСЛК) в поверхностном слое корковой зоны (ПСКЗ), корково-подкорковом слое (КПС) и в мозговом слое (МС), а также соотношение величин объемной скорости локального кровотока в различных слоях и зонах в процентах к СОСЛК и в отношении к ОСЛК к ПСКЗ. В этой группе экспериментов исследования произведены на 10 кроликах-самцах, весом 1,8-2,3 кг, т.е. на животных не различимых по полу, весу и возрасту.

Сводные данные представлены в Таблице № 1.

Исходя из приведенных данных исходная объемная скорость локального кровотока в различных слоях и зонах почки кроликов, которым производилась только люмботомия под нембуталовым наркозом, составляет в поверхностном слое корковой зоны -  $142,3 \pm 7,8$  мл/мин на 100 гр / массы тела, в корково-подкорковом слое -  $73,8 \pm 5,1$  мл/мин, в мозговом слое  $54,1 \pm 3,8$  мл/мин.

При этом СОСЛК составляет  $270,2 \pm 7,1$  мл/мин, послышное процентное распределение кровотока к СОСЛК  $51,4 : 27,9 : 20,7$ , а по отношению к ОСЛК ПСКЗ  $1 : 0,53 : 0,4$ . В последующем эти данные служили контрольными по отношению к величинам, полученным в различных стадиях экспериментов.

Таблица № 1

*Объемная скорость локального кровотока  
в различных зона почки кролика в норме*

Исследуемые параметры		Средние величины $\pm$
ОСЛК	ПСКЗ	142,3 $\pm$ 7,8
	КПЗ	73,8 $\pm$ 5,1
	МЗ	54,1 $\pm$ 3,8
СОСЛК		270,2 $\pm$ 7,1
ПРК	в % к СОСЛК	51,4 : 27,9 : 20,7
	к ОСЛК ПСКЗ	1 : 0,54 : 0,40

## Глава № 3-2

### Объемная скорость локального кровотока в различных слоях и зонах почки на фоне введения плаферона

В этой серии экспериментов (вторая группа) исследовались показатели объемной скорости локального кровотока в различных слоях и зонах почки на фоне введения плаферона.

Плаферон вводили внутривенно в дозе 0,2 мл на кг веса животного. Измерения объемной скорости локального кровотока производили через 30-40 мин. Опыты произведены на 10 кроликах-самцах, весом 1,8-2,5 кг. Сводные данные этой группы представлены в Таблице № 2.

Результаты, полученные в этой серии опытов сравнивались с контрольными, с учетом различий средних в опытной и контрольной группах в процентах.

Исходя из приведенных данных очевидно, что в опытной группе ОСЛК во всех зонах почки выше, по сравнению с контрольными данными. Следует отметить, что наиболее выражено это в мозговом слое ( $66,15 \pm 4,3$  мл/мин). В поверхностном слое корковой зоны она достигает  $153,64 \pm 9,4$  мл/мин, а в корково-подкорковом слое -  $81,5 \pm 8,7$  мл/мин. Общий почечный кровоток составляет  $301,0 \pm 8,1$  мл/мин, что выше почечного кровотока в контрольной группе на 110. процентов.

В процентном соотношении распределение кровотока по слоям почки по сравнению с контрольными данными составляют: в поверхностном слое корковой зоны 107 процентов, в мозговом слое -- 122 процента.

Исходя из этих данных следует отметить, что в процентном соотношении послышное распределение кровотока при этом практически не менялось, хотя отмечена тенденция к увеличению кровотока.

Таким образом, плаферон усиливает почечную гемодинамику, увеличивая интенсивность кровотока во всех слоях и зонах и особенно в мозговом, при этом процентное соотношение кровотока по слоям не отличается от таковых в контрольной группе, при увеличении общего почечного кровотока до  $301,0 \pm 861$  мл/мин

Таблица № 2

**Объемная скорость локального кровотока  
в различных слоях почки на фоне введения плаферона**

Характеристика		Контроль- ная группа	Опытная группа	Различие в процентах к контроль- ной группе	р
ОСЛК	ПСКЗ	142,3±7,8	153,64±9,4	107	p>0.05
	КПЗ	73,8±5,1	81,15±8,7	109	p>0.05
	МЗ	54,1±3,8	66,15±4,3	122,27	p<0.05
СОСЛК		270,2±7,1	301,0±8,1	111	p=0.05
ПРК	в % к СОСЛК	51,4 : 27,9 :	51 / 27 / 22		
	к ОСЛК	1 : 0,54 : 0,40	1 / 0,52 /		
	ПСКЗ		0,48		

***Р – по отношению к контрольной группе***

### Глава № 3-3

#### Объемная скорость локального кровотока в различных слоях и зонах почки кролика в состоянии острой кровопотери

В этой группе экспериментов (третья серия) изучалась объемная скорость локального кровотока у кроликов на фоне острой кровопотери.

Последнее достигалось взятием 12-15 мл крови из бедренной артерии в течении 20-30 мин, что составляло 10 процентов от ОЦК, после чего, через 30-40 минут производилось измерение ОСЛК в различных зонах почки.

Эксперименты проведены на 10 кроликах-самцах, весом 1,8-2,5 кг.

Результаты, полученные в этой группе экспериментов сравнивались с данными, полученными в контрольной серии экспериментов (первая серия), которые представлены в Таблице № 3, с расчетом различия средних величин в процентном соотношении.

Как видно из приведенных данных, ОСЛК как в поверхностном слое корковой зоны, так и в мозговой зоне снижена по сравнению с аналогичными показателями в контрольной группе на 72 и 65. процентов соответственно и составляет  $103,2 \pm 6,8$  мл/мин и  $35,52 \pm 3,5$  мл/мин соответственно, тогда как в корково-подкорковом слое ОСЛК возрастает на 108 процентов по сравнению с контрольной группой и достигает  $80,1 \pm 4,9$  мл/мин (в контрольной группе значение ОСЛК в ПСКЗ -  $142,3 \pm 7,8$  мл/мин, в КПС  $73,8 \pm 5,1$  мл/мин, в МЗ -  $54,1 \pm 3,8$  мл/мин).

В связи с этими изменениями ОСЛК в различных слоях и зонах почки в процентном соотношении к СОСЛК наблюдаются следующие показатели  $49,1 : 33,7 : 17,2$ , а ОСЛК к ПСКЗ  $1,0 : 0,68 : 0,35$ .

Все эти данные по сравнению с контрольными данными статистически достоверны ( $P < 0,01$ ).

Таким образом, в этой группе экспериментов, т.е. на фоне острой кровопотери наблюдается возрастание кровотока по сравнению с контрольными данными в корково-подкорковом слое, при снижении этих показателей в поверхностном слое корковой зоны и мозговом слое почки.

Таблица № 3

**Объемная скорость локального кровотока  
в различных зонах почки кролика  
на фоне острой кровопотери**

Исследуемые параметры		Контроль-ная группа	Опытная группа	Различие в процентах к контрольной группе	p
ОСЛК	ПСКЗ	142,3±7,8	103,2±6,8	72,52	p<0,05
	КПЗ	73,8±5,1	80,1±4,9	108,53	p<0,05
	МЗ	54,1±3,8	35,5±3,5	65,61	p<0,05
СОСЛК		270,2±7,1	214,8±6,2	79,52	
ПРК	в % к СОСЛК	51,4 : 27,9 : 20,7	47 / 37 / 16		
	к ОСЛК ПСКЗ	1:0,54 : 0,40	1 / 0,77 / 0,34		

***P – по отношению к контрольной группе***

## Глава № 3-4

### Объемная скорость локального кровотока в различных слоях и зонах почки кролика на фоне введения плаферона при острой кровопотере

В данной группе экспериментов (четвертая группа) изучалось влияние плаферона на объемную скорость локального кровотока в различных слоях и зонах почки кролика на фоне острой кровопотери. Результаты исследований этой группы сравнивались с первой (контрольной) и с третьей группой экспериментов (только острая кровопотеря).

Плаферон вводили внутривенно из расчета 0,2 мл на кг веса животного, а затем через 20-30 мин производились кровопускания из бедренной артерии в расчете 12-15 мл крови, т.е. 10 процентов от ОЦК. Измерения проводились через 30 минут после кровопотери.

Серия опытов проведена на 10 кроликах-самцах, весом 1,8-2,5 кг, т.е. подбор животных аналогичен первой и третьей группам экспериментов.

В Таблице № 4 представлены средние величины во всех трех группах (первая, третья и четвертая) с различиями по отношению к контрольной группе, а также по отношению к третьей группе, где производилась только кровопотеря.

Оказалось, что суммарная объемная скорость локального кровотока (СОСЛК) ниже, чем в контрольной (первой) группе экспериментов на 11,5 процентов и составляет  $239,2 \pm 6,7$  мл/мин. Необходимо отметить, что данный показатель выше аналогичного в третьей группе экспериментов на 11 процентов.

Вместе с этим по сравнению со второй группой (только кровопотеря) наблюдается более высокий уровень интенсивности кровотока во всех слоях

почки, особенно в мозговом слое, где эти отличия составляют 41 процент. В поверхностном слое корковой зоны эти отличия составляют 87,9. процентов, в корково-подкорковом слое 87,27 процентов, по сравнению с первой группой эти отличия соответственно составляют 121,1 и 80,39 процентов. Таким образом, введение плаферона в условиях острой кровопотери способствует улучшению кровотока в исследуемых слоях, при этом общий почечный кровоток приближается к нормальным величинам, в отличие от таковых показателей в группе экспериментов, где производилась только кровопотеря. Следует отметить тенденцию к нормализации и внутрипочечного распределения кровотока.

Таблица № 4

Объемная скорость локального кровотока в различных слоях почки кролика на фоне острой кровопотери и введения плаферона

Исследуемые параметры	Контр. группа	Третья группа	Опытная группа	$P_1$	$P_2$	Различие средних % в отношении к третьей серии эксперим.	Различие средних % к контр. группе
ОСЛК	142,3±7,8	103,2±6,8	125,12±7,1	$p < 0,05$	$p < 0,05$	87,9	121,2
	73,8±5,1	80,1±4,9	64,4±6,0	$p < 0,01$	$p < 0,05$	87,27	80,39
	54,1±3,8	35,5±3,5	50,2±4,1	$p < 0,05$	$p < 0,05$	92,79	141,4
СОСЛК	270,2±7,1	214,8±6,2	239,2±6,7	$p < 0,05$	$p < 0,05$	111,3	88,52
ПРК	51,4: 279 . 20,7	47 / 37 / 16	52 / 27 / 21				
	1 : 0,54 : 0,40	1 / 0,77 / 0,34	1 / 0,51 / 0,40				

$P_1$ —по отношению к контрольной группе

$P_2$ —по отношению к III группе экспериментов

## Глава № 3-5

### Объёмная скорость локального кровотока в различных слоях и зонах почки кролика на фоне грам-положительного сепсиса

В данной группе экспериментов изучалась объёмная скорость локального кровотока в различных зонах почки кролика на модели острого грам-положительного сепсиса (V группа).

Эксперименты проведены на 10 кроликах-самцах весом 1,8-2,5 кг.

Модель грам-положительной септической интоксикации достигалась путем внутриперитонеального введения 30 млрд микробной эмульсии золотистого стафилокока штамма № 4243 на фоне предвательного введения животным стафилококкового токсина.

Изучение локального кровотока в почках проводилось через 72 часа, когда налицо была картина септического состояния, т.е. повышение температуры, общее недомогание, адинамия, потеря аппетита, похудание, а также симптомы генерализации процесса - конъюнктивит, ринит, понос, парезы и параличи конечностей, степень которого варьировала с различной степенью выраженности у различных животных.

В таблице № 5 представлены средние значения опытной группы, а также сравнительная характеристика этих данных с контрольной группой (I гр), с группой, где производилось только острая кровопотеря (III гр).

Оказалось, что ОСЛК в поверхностном слое почки составляла  $101,8 \pm$  мл/мин, что на 29 % ниже, чем контрольной группе. По сравнению с III группой, где производилась только острая кровопотеря, эта разница незначительна.

В корково-подкорковой зоне различия в ОСЛК во всех трех группах значительно не отличаются друг от друга.

В отличие от корково-подкорковой зоны в мозговом слое происходят значительные изменения, а именно, при величине этого значения в опытной группе  $68,04 \pm 4,8$  мл/мин она составляет в контрольной группе  $54,1 \pm 3,8$  мл/мин, т.е. возрастает на 25 %. Особенно это увеличение наблюдается по сравнению с III группой (соответственно  $68,04 \pm 4,8$  мл/мин и  $38,5 \pm 3,5$  мл/мин, что составляет 91,5 %).

При этом суммарный объем локального кровотока в данной группе составляет  $243,5 \pm 5,3$  мл/мин (90 % по отношению к контрольной группе и 111 % по отношению к III группе ( $218,8 \pm 6,2$  мл/мин)).

Что касается величины ПРК, то они представлены в таблице № 5.

Таким образом, состояние острой грам-положительного сепсиса характеризуется перераспределением почечного кровотока в пользу глубоких слоев почки, особенно мозгового слоя, при уменьшении, по сравнению с контрольными данными этого показателя в поверхностных слоях. Особенно эта тенденция выражена по отношению к данным, полученным в III группе, т.е. на фоне только острой кровопотери.

Таблица 5

Объемная скорость локального кровотока  
в различных слоях и зонах почки кролика  
на фоне острой грам-положительного сепсиса

Характеристика		Контроль- ная группа	Опытная группа	р	Различия процентах к средних в контрольной группе
ОСЛК	ПСКЗ	142.3±7.8	101.9±5.7	p<0,05	71
	КПЗ	73.8±5.1	73.6±4,9	p<0,05	99
	МЗ	54.1±3.8	68.04±4.8	p.0,05	125
СОСЛК		270.2±7.1	243.5±5.3	p<0,05	90
ПРК	в % к СОСЛК	51,4 : 27,9 : 20,7	41,5 / 30,5 / 28		
	к ОСЛК ПСКЗ	1 : 0,54 : 0,40	1 / 0,72 / 0,66		

**P – по отношению к контрольной группе**

## Глава 3-6

### Объемная скорость локального кровотока в различных зонах почки кролика на фоне грам-положительного сепсиса и введения плаферона

В этой серии экспериментов (VI группа) проводилось исследование скорости локального кровотока в различных зонах почки кролика на фоне острой грам-положительного сепсиса и введения плаферона.

Модель грам-положительной септической интоксикации достигалась таким же образом, как в пятой группе экспериментов. Непосредственно за 30 минут до измерения ОСЛК в различных зонах почки внутривенно вводился плаферон из расчета 0,2 мг/кг веса животного.

Эксперименты проведены на 10 кроликах-самцах, весом 1,8-2,3 кг.

Данные этой группы экспериментов приведены в Таблице №6. Производилась сравнительная характеристика полученных данных с контрольной группой (первая группа) и с пятой группой экспериментов (грам-положительный сепсис).

Оказалось, что ОСЛК в поверхностном слое почки на фоне грам-положительного сепсиса и введения плаферона статистически значимо увеличивается по сравнению с данными, полученными в пятой группе экспериментов и составляет  $155,5 \pm 9,2$  мл/мин. В то же самое время в КПЗ и МЗ эти изменения не носят сколь либо существенных значений. По сравнению с контрольными данными объемная скорость локального кровотока в поверхностном слое несколько увеличивается, однако не достигает статистически значимых изменений. Такая тенденция наблюдается и в отношении локального кровотока в КПЗ.

Следует отметить, что по сравнению с контрольными данными увеличивается почечный кровоток в мозговой зоне почки (соответственно  $69,1 \pm 4,1$  мл/мин и  $54,1 \pm 3,8$  мл/мин). Эти изменения статистически значимы.

Что касается суммарного объема локального кровотока в различных зонах почки, то по сравнению с пятой серией экспериментов наблюдается статистически значимое увеличение этого показателя, тогда как по сравнению с первой группой данные изменения статистически не значимы. Таким образом, введение плаферона на фоне острой грам-положительного сепсиса ведет к увеличению почечного локального кровотока в поверхностном слое почки, по отношению к таковым показателям в пятой группе экспериментов (только грам-положительный сепсис), при этом сколь либо существенных изменений в различных слоях почки не наблюдается. По отношению к контрольным данным статистически значимых изменений не наблюдается, хотя наблюдается выраженная тенденция к нормализации локального почечного кровотока в различных слоях и зонах почки.

Таблица 6

Объемная скорость локального кровотока в различных долях почки кролика на фоне острой грам-положительной сепсиса и введения плаферона

Исследуемые параметры	Контрольная группа (I группа)	V серия грам-положительная интоксикация	Опытная (VI) группа грам-положительная интоксикация, введение плаферона	p <sub>1</sub>	p <sub>2</sub>	В процентах к серии экспериментов	Различия в процентах контрольной группе
ОСЛК	ПСКЗ	142.3±7.8	101.9±5.7	155.5±9.2	p<0.01	p<0,05	153
	КПЗ	73.8±5.1	73.6±4.9	72.2±5.3	p>0.5	p>0,05	98
	МЗ	54.1±3.8	68.04±4.8	69.1±4.1	p>0.5	p>0,05	101
СОСЛК		270.2±7.1	243.5±5.3	296.8±7.9	p<0.05	p<0,05	123
	В % к СОСЛК	51,4 : 27,9 : 20,7	41,5 / 30,5 / 28	52 / 24,5 / 23,5			
ПРК	ОСЛК	1 : 0,54 : 0,40	1 / 0,72 / 0,66	1 / 0,46 / 0,448			
	ПСКЗ						

p<sub>1</sub>—по отношению к V группе экспериментов

p<sub>2</sub>—по отношению к контрольной группе

## Глава № 3-7

### Объемная скорость локального кровотока в различных слоях почки кролика на фоне грам-положительно го сепсиса и кровопотери.

В этой серии экспериментов (VII группа) изучалась объемная скорость локального кровотока в различных слоях почки на фоне острой грам-положительного сепсиса и острой кровопотери.

Грамм-положительная интоксикация осуществлялась на экспериментальной модели, представленной в IV группе экспериментов.

В данной группе непосредственно перед измерением локального почечного кровотока (за 30-40 минут перед измерением) на фоне предварительного создания модели грам-положительной интоксикации, производилась острая кровопотеря из бедренной артерии около 18 мл крови, т.е. 10-12 % от ОЦК.

Эксперименты проведены на 10 кроликах-самцах, весом 1,8-2,3 кг.

Сводные данные представлены в таблице № 7.

Производилась сравнительная характеристика полученных данных с I группой (контроль), с III группой (только кровопотря) и с V группой экспериментов (модель грам-положительного сепсиса).

Оказалось, что объемная скорость локального кровотока в поверхностном слое почки значительно уменьшена по сравнению с показателями контрольной, третьей и пятой группы и составляет  $83,2 \pm 5,2$  мл/мин (в процентном отношении соответственно 58 %, 80 % и 81 %).

Что касается корково-подкорковой зоны ( $54,2 \pm 3,9$  мл/мин), то эти отличия по сравнению с первой, третьей и пятой группами составляет 73 %, 67 % и 73 %.

Такая же тенденция наблюдается и в мозговом слое -  $32,3 \pm 3,8$  мл/мин: 59 % по отношению к контрольной группе, 91 % к третьей серии и 47 % к пятой серии экспериментов.

Если сравнить эти изменения с данными пятой серии экспериментов (только грам-положительный сепсис), то выявляется следующая тенденция: на фоне общего суммарного снижения объемной скорости кровотока наблюдается незначительное снижение локального кровотока в поверхностном слое (81 %), в то время как в более глубоких слоях почки эти изменения выражены больше.

ПРК в % к СОЛК и ОСЛК с ПСКЗ выявляет ту же тенденцию.

Таким образом, сочетание грам-положительного сепсиса и кровопотери сопровождаются более значительными изменениями локального кровотока во всех слоях почки, чем таковые показания в пятой группе. При этом следует отметить, что особенно эти изменения локального кровотока наблюдаются в корковом слое почки, в то время как в более глубоких слоях эти изменения не столь выражены.

Вместе с тем общее снижение суммарного почечного кровотока в исследуемой группе ставят почку в очень невыгодное положение с точки зрения ее последующего восстановления.

Таблица 7

Объемная скорость локального кровотока в различных слоях почки кролика  
на фоне острой грам-положительного сепсиса и кровопотери

Характеристика		Контроль- ная группа	P <sub>1</sub>	P <sub>2</sub>	V серия экспери- -ментов (острая грамм- полож. интокси- -кация)	Опытная группа (VII группа)	Различия в процентах к контрольной группе	Различия в процентах к третьей группе
ОСЛК	ПСК З	142.3± 7.8	P<0,05	P<0,05	101.9± 5,7	83.2±5.2	58	80
	КПЗ	73.8± 5.1	P<0,05	P<0,05	73.6±4,9	54.2±3.9	73	67
	МЗ	54.1± 3.8	P<0,05	P<0,05	68.04± 4.8	32.3±3,8	59	91
СОСЛК		270.2± 7.1	P<0,05	P<0,05	243.5± 5.3	169.7± 4,6	62	77
ПРК	в % к СОС ЛК	51,4 : 27,9 : 20,7			41,5 / 30,5 / 28	49 / 32 / 19		
	к ОСЛ К ПСК З	1 : 0,54 : 0,40			1 / 0,72 / 0,66	1 / 0,72 / 0,66		

P<sub>1</sub>—по отношению к V группе экспериментов

P<sub>2</sub>—по отношению к контрольной группе

## Глава № 3-8

### Объемная скорость локального кровотока в различных зонах почки кролика на фоне грам-положительного сепсиса, кровопотери и введения плаферона

Модель острого грам-положительного сепсиса и кровопотери производилась аналогично шестой группе экспериментов. Непосредственно перед кровопотерей вводился плаферон в дозе 0,2 мг/кг веса животного.

Эксперименты произведены на 10 кроликах-самцах, весом 1,8-2,3 кг.

Данные, полученные в этой группе экспериментов, представлены в таблице № 8. Проведена сравнительная характеристика полученных данных с седьмой группой экспериментов (грамм-положительный сепсис и кровопотеря), с первой группой (контроль), с третьей группой (только кровопотеря), с пятой группой (модель грам-положительный сепсис) и с шестой группой экспериментов (грамм-положительный сепсис и введение плаферона).

Оказалось, что после введения плаферона скорость локального кровотока в различных слоях почки по отношению к таковым показателям в седьмой группе экспериментов (грам-положительный сепсис и кровопотеря) увеличивается во всех исследуемых слоях почки, при этом эти изменения статистически значимы. Однако, если сравнить эти данные с шестой серией экспериментов, где плаферон вводился на модели экспериментальных животных только на фоне грам-положительного сепсиса, то обнаруживаем резкое угнетение локального кровотока, особенно в корковой зоне. В корково-подкорковой зоне эти изменения не существенны, однако в мозговом слое наблюдается угнетение кровотока на

фоне грам-положительного сепсиса и введения плаферона, что особенно резко наблюдается при сочетании этих состояний с кровопотерей.

В этом аспекте представляет интерес сравнение данных, полученных в опытной группе с третьей серией экспериментов, где производилась только кровопотеря. Оказалось, что в процентном отношении угнетение кровотока в данной серии экспериментов не столь существенно, по отношению с третьей группой экспериментов.

Таким образом, введение плаферона стимулирует увеличение локального почечного кровотока во всех зонах на фоне грам-положительного сепсиса и кровопотери. Следует отметить, что данное увеличение не обеспечивает нормальное кровообращение в различных зонах почки, и остается угнетенным по отношению к контрольным данным, особенно в поверхностном слое почки.

Таблица 8

**Объемная скорость локального кровотока в различных зонах почки кролика  
на фоне острой грамм-положительной интоксикации,  
острой кровопотери и введения плаферона**

Исследуемые параметры	Контрольная группа (I группа)	VII серия грамм-положительная интоксикация, кровопотеря	VIII серия грамм-положительная интоксикация, кровопотеря, введение плаферона	P <sub>1</sub>	P <sub>2</sub>	Различия в процентах к				
						контрольной группе	III серии экспериментов	IV серии экспериментов	V серии экспериментов	VI серии экспериментов
ОСЛК	ПСКЗ	83.2±5,2	96.7±6,8	p<0,05	p<0,05	67	93	95	61	115
	КПЗ	54.2±3,9	68.1±5,0	p=0,05	p<0,05	93	85	93	94	125
	МЗ	32.3±3,8	47.9±3,9	p<0,05	p<0,05	87	134	69	68	146
СОСЛК		169.7±4,6	212.7±5,7	p<0,01	p<0,05	78.5	97	87	71	125
	в % к СОСЛК									
ПРК	51,4 :									
	27,9 :	49 / 32 / 19	45 / 32 / 22							
	20,7									
к	1 : 0,54 :									
ОСЛК	0,40	1 / 0,65 / 0,39	1 / 0,71 / 0,48							
ПСКЗ										

P<sub>1</sub>—по отношению к VII группе экспериментов

P<sub>2</sub>—по отношению к контрольной группе

## Глава № 3-9

### Объемная скорость локального кровотока в различных зонах почки кролика на фоне грам-отрицательно го сепсиса

В данной группе экспериментов изучалась скорость локального кровотока в различных зонах почки кролика на модели грам-отрицательного сепсиса (IX группа экспериментов).

Модель грам-отрицательной интоксикации достигалась путем внутриперитонального введения *E coli* в количестве 15 млрд микробных единиц. Опыты по измерению локального кровотока в различных слоях почки производились через 72 часа, когда налицо была септическая картина, т.е. повышение температуры, общее недомогание, адинамия, потеря аппетита, похудание. Наблюдался конъюнктивит, ринит, понос, парезы и параличи конечностей. Эксперименты проведены на 10 кроликах-самцах весом 1,8-2,5 кг.

Данные, полученные в этой серии экспериментов, представлены в таблице № 9.

Производилась сравнительная характеристика полученных данных с контрольной группой (I группа) и с V группой экспериментов.

Оказалось, что величины локального кровотока в различных слоях почки в опытной группе, т.е. на фоне острой грам-отрицательного сепсиса, отличается от таковых данных, полученных в пятой группе экспериментов, т.е. на фоне острой грам-положительного сепсиса. Хотя эти изменения статистически не достоверны. Если сравнить эти данные с контрольными, то наблюдается статистически значимое угнетение локального кровотока в поверхностном слое корковой зоны, тогда как в корково-подкорковой зоне данные отличия не существенны.

В мозговом слое отмечается повышение уровня кровотока.

Что касается СОСЛК, то в опытной группе она составляет  $244,4 \pm 5,1$  мл/мин, и не отличается от таковой в пятой группе экспериментов, хотя наблюдается его уменьшение по сравнению с контрольными данными.

Таким образом, грам-отрицательный сепсис приводит к резкому снижению локального кровотока в поверхностном слое корковой зоны по отношению к контрольным данным, при этом происходит увеличение доли локального кровотока в мозговом слое почки.

Объемная скорость локального кровотока в различных зонах почки кролика на фоне острой грам-отрицательного сепсиса

Исследуемые параметры	Контрольная группа (I группа)	V группа грамм-положительная интоксикация	Опытная (IX) группа грамм-отрицательная интоксикация	P <sub>1</sub>	P <sub>2</sub>	Различия в процентах к контрольной группе	Различия в процентах к V серии экспериментов
ОСАК	142.3±7.8	101.9±5.7	105.7±6.1	p>0,05	p<0,05	74	103
КПЗ	73.8±5.1	73.6±4.9	71.8±4.7	p>0,05	p>0,05	97	97.5
МЗ	54.1±3.8	68.04±4.8	66.9±4.2	p>0,05	p<0,05	123	98
СОСАК	270.2±7.1	243.5±5.3	244.4±5.1	p>0,05	p<0,05	90	101
В % к СОСАК	51,4:	41,5 / 30,5 / 28					
	27,9 :		43,5 / 29 / 27,5				
ПРК	20,7						
	1 : 0,54:	1 / 0,72 / 0,66					
к ОСАК ПСКЗ	0,40		1 / 0,67 / 0,64				

P<sub>1</sub>—по отношению к V группе экспериментов

P<sub>2</sub>—по отношению к контрольной группе

## Глава № 3-10

### Объемная скорость локального кровотока в различных слоях почки кролика на фоне грам-отрицательного сепсиса и введения плаферона

В данной группе экспериментов (X группа) проводилось исследование локального кровотока в различных слоях почки на фоне острой грам-отрицательного сепсиса и введения плаферона

Модель грам-отрицательной интоксикации достигалась как и в IX группе исследований. Непосредственно за 30 минут перед измерением ОСЛК в различных зонах почки внутривенно вводился плаферон из расчета 0,2 мл/кг веса животных.

Эксперименты проведены на 10 кроликах-самцах, весом 1,8-2,5 кг.

Данные этой группы экспериментов приведены в таблице № 10.

Произведена сравнительная характеристика полученных данных с I группой (контрольная серия), с IX серией экспериментов (грам-отрицательный сепсис) и с VI серией экспериментов (грам-положительный сепсис и введение плаферона).

Оказалось, что по сравнению с контрольными данными величина ОСЛК в поверхностном слое и корково-подкорковом слое почки практически находятся на одном уровне, тогда как в мозговом слое в опытной группе по сравнению с контрольными уровень локального кровотока статистически значимо увеличивается ( $70,8 \pm 5,8$  и  $54,1 \pm 3,8$  мл/мин соответственно).

Если сравнить опытную группу (грам-отрицательная интоксикация и введение плаферона) с IX серией экспериментов, где моделировалась только грам-отрицательная интоксикация, то определяется статистически значимое увеличение локального кровотока в корковой зоне ( $131,1 \pm 7,6$  и  $105,7 \pm 6,1$  мл/мин соответственно), тогда как в корково-подкорковой и в мозговом слое изменения величины локального кровотока статистически не значимы.

При сравнении X группы (грам-отрицательная интоксикация и введение плаферона) и VI группы исследований (грам-положительная интоксикация и введение плаферона), выявляется следующая тенденция - локальный кровоток в корковой зоне почки в опытной группе статистически значимо меньше, чем в VI группе, тогда как в корково-подкорковом и в мозговом слоях эти изменения не существенны.

Таким образом, при грам-отрицательном сепсисе на фоне введения плаферона локальный кровоток в корковой зоне почки ниже, чем при грам-положительном сепсисе и введении плаферона.

В корково-подкорковой и в мозговой зонах такие изменения не наблюдаются.

Что касается СОСЛК, то в опытной группе на фоне введения плаферона они статистически значимо выше ( $270,7 \pm 7,0$  мл/мин), чем в IX серии экспериментов (только грам-отрицательный сепсис) и составляет  $244,4 \pm 5,1$  мл/мин, однако ниже, чем в VI серии экспериментов (грамм-положительный сепсис и введение плаферона) -  $296,8 \pm 7,9$  мл/мин.

Следует отметить, что изменения значений СОСЛК в опытной группе практически незначимы по сравнению с контрольной группой (I группа).

Таким образом, введение плаферона на фоне грамм-отрицательного сепсиса приводит к увеличению локального кровотока в корковой зоне почки, при незначительных изменениях в корково-подкорковом и в мозговом слоях почки.

Необходимо отметить, что это увеличение не достигает величин, наблюдаемых в группе экспериментов, где моделировалась грам-положительный сепсис и введение плаферона.

Таким образом, при грам-отрицательном сепсисе по сравнению с грам-положительным введение плаферона не позволяет достигнуть тех величин локального кровотока в корковой зоне почки, которые наблюдались в VI группе исследований.

Объемная скорость локального кровотока в различных зонах почки кролика на фоне острой грамм-отрицательного сепсиса и введения плаферона

Исследуемые параметры	Контрольная группа (I группа)	IX серия экспериментов (грамм-отрицательная интоксикация)	X серия грамм-отрицательная интоксикация и введение плаферона	p <sub>1</sub>	p <sub>2</sub>	Различия в процентах к контрольной группе	Различия в процентах к IX группе
ОСЛК	ПСКЗ	142.3±7.8	105.7±6,1	p<0.01	p>0,05	92	124
	КПЗ	73.8±5.1	71.8±4,7	p>0.5	p>0,05	93	95
	МЗ	54.1±3.8	66.9±4,2	p>0.5	p<0,05	131	105
СОСЛК	270.2±7.1	244.4±5,1	270.7±7,0	p<0.05	p>0,05	100	110
ПРК	в % к СОСЛК	51,4:					
	к СОСЛК	27,9 :	43,5 / 29 / 27,5				
	к ОСЛК	20,7	48,5 / 25 / 26				
	к ОСЛК	1: 0,54:					
	к ПСКЗ	0,40	1 / 0,67 / 0,64				
			1 / 0,515 / 0,538				

P<sub>1</sub>—по отношению к IX группе экспериментов

P<sub>2</sub>—по отношению к контрольной группе

## Глава № 3-11

### Объемная скорость локального кровотока в различных слоях почки кролика на фоне грам-отрицательного сепсиса и острой кровопотери.

В этой серии экспериментов (XI группа) изучалась объемная скорость локального кровотока в различных слоях почки на фоне острой грам-отрицательного сепсиса и острой кровопотери.

Грамм-отрицательная интоксикация осуществлялась на модели экспериментов, представленной в IX группе исследований.

В данной группе непосредственно перед измерением локального кровотока в различных слоях почки производилась отсрота кровотера из бедренной артерии около 10,0 мл крови, т.е. 10-12 процентов от ОЦК.

Эксперименты проведены на 10 кроликах-самцах, весом 1,8-2,5 кг.

Сводные данные представлены в таблице № 11.

Проведена сравнительная характеристика полученных данных с I группой (контрольная серия), с IX серией экспериментов (грам-отрицательный сепсис) с III серией экспериментов (острая кровопотеря) и с VII группой исследований (острая грам-положительный сепсис и кровопотеря).

Оказалось, что по сравнению с IX серией экспериментов, где моделировалась только грам-отрицательный сепсис, в опытной группе на фоне кровопотери происходит резкое угнетение объемного локального кровотока во всех исследуемых зонах почки, при этом особенно страдает кровоток в корковом и в мозговом слоях почки.

Те же самые изменения наблюдаются и по сравнению с контрольной группой (I группа), где исследуемые величины локального почечного кровотока значительно угнетены.

Если сравнить данные, полученные в опытной группе с III серией экспериментов (только острая кровопотеря), то и здесь наблюдается резкое угнетение локального почечного кровотока. Исходя из этого, следует отметить, что сочетание грам-отрицательного сепсиса и кровопотери приводит к более резкому угнетению кровотока, чем при наличии каждой патологии в отдельности. Следует отметить, что по сравнению с VII группой исследований, где моделировалась грам-положительный сепсис и кровопотеря, данные, полученные в опытной группе, практически не отличаются друг от друга, хотя в опытной группе наблюдается незначительная тенденция к уменьшению величин локального почечного кровотока.

Таким образом, при грам-отрицательном сепсисе, сопровождающимся острой кровопотерей, значительно угнетается локальный кровоток во всех исследуемых зонах почки, при этом существенных колебаний этих величин при грам-положительном и грам-отрицательном сепсисе выявить не удалось.

Таблица 11

Объемная скорость локального кровотока в различных зонах почки кролика на фоне острой грамм-отрицательного сепсиса и острой кровопотери

Исследуемые параметры	Контрольная группа (I группа)	VII серия грамм-положительная интоксикация и кровопотеря	Опытная группа грамм-отрицательная интоксикация и кровопотеря	P <sub>1</sub>	P <sub>2</sub>	Различия в процентах к контрольной группе	Различия в процентах к VII группе
ОСЛК	ПСКЗ	142.3±7.8	83.2±5.2	80.7±5.6	p<0,05	p>0,05	96
	КПЗ	73.8±5.1	54.2±3.9	81.8±5.3	p<0,05	p<0,05	150
	МЗ	54.1±3.8	32.3±3.8	33.5±4.1	p<0,05	p>0,05	103
СОСЛК	270.2±7.1	169.7±4.6	196.0±5.2	p<0,05	p<0,05	72	116
в % к СОСЛК	51,4:						
	27,9:	49 / 32 / 19	40,5 / 41,5 / 18				
ПРК	20,7						
	1:						
	0,54: 0,40	1 / 0,65 / 0,39	1 / 1,025 / 0,42				

P<sub>1</sub>—по отношению к VII группе экспериментов

P<sub>2</sub>—по отношению к контрольной группе

## Глава № 3-12

### Объемная скорость локального кровотока в различных слоях почки кролика на фоне грам-отрицательного сепсиса, острой кровопотери и введения плаферона

В данной стадии экспериментов (XII группа) изучалась объемная скорость локального кровотока в различных слоях почки на фоне грам-отрицательного сепсиса, острой кровопотери и введения плаферона

Модель грам-отрицательной интоксикации и острой кровопотери производилась аналогично XI группе исследований.

Непосредственно перед кровопотерей внутривенно вводился плаферон в дозе 0,2 мл/ кг веса животного.

Эксперименты проведены на 10 кроликах-самцах, весом 1,8-2,5 кг.

Данные, полученные в этой группе экспериментов, представлены в таблице № 12.

Проведена сравнительная характеристика полученных данных с контрольной (I) группой, с III серией экспериментов (острая кровопотеря), с IX серией (грам-отрицательный сепсис), с IX группой (грам-отрицательный сепсис и кровопотеря) и с VIII серией экспериментов (грамм-положительный сепсис, острая кровопотеря и введение плаферона).

Оказалось, что по сравнению с XI серией экспериментов (грам-отрицательный сепсис и острая кровопотеря) введение плаферона в опытной группе приводит к увеличению локального кровотока во всех исследуемых зонах почки. Положительная тенденция к повышению локального кровотока наблюдается в корковой зоне, хотя в корково-подкорковом и мозговых слоях

СОСЛК также увеличена. Таким образом, введение плаферона на фоне грам-отрицательного сепсиса и кровопотери приводят к увеличению локального кровотока во всех зонах почки. Следует отметить, что по сравнению с контрольными данными это увеличение не обеспечивает нормального локального кровообращения и значительно отстает от контрольных данных. В особенности это отставание наблюдается в корковой зоне.

При сравнении данных, полученных в опытной группе с VIII серией (грам-отрицательный сепсис, кровопотеря и введение плаферона), различия между этими результатами не носят статистически достоверных отличий. Таким образом, при грам-положительном и грам-отрицательном сепсисе, сопровождающемся кровопотерей, введение плаферона приводит к увеличению локального кровотока в исследуемых зонах почки, исследуемой в обеих группах. Следует отметить, что несмотря на это, СОСЛК в опытной и VIII группах отстает от СОСЛК в IV, V и IX-ой серии экспериментов ( $202,2 \pm 5,1$  мл/мин и  $212,7 \pm 5,7$  мл/мин).

Таким образом, плаферон следует применять при септических интоксикациях и кровопотерях с целью увеличения локального кровотока, хотя это увеличение не обеспечивает оптимизации кровообращения в почке до исходных величин.

Таблица 12

**Объемная скорость локального кровотока в различных долях почки кролика  
на фоне острой грамм-отрицательного сепсиса,  
острой кровопотери и введения плаферона**

Исследуемые параметры	Контрольная группа (I группа)	XI серия грамм-отрицательная интоксикация и кровопотеря	Опытная (XII) группа грамм-отрицательная интоксикация, кровопотеря, введение плаферона	P <sub>1</sub>	P <sub>2</sub>	Различия в процентах к					
						контрольной группе	Различия в процентах к III серии экспериментов	Различия в процентах к IX серии экспериментов	Различия в процентах к XI серии экспериментов	Различия в процентах к VIII серии экспериментов	
ОСЛК	ПСКЗ	142.3±7.8	80.7±5,6	92.7±5,9	p=0.05	p<0,05	65	89	87	115	95
	КПЗ	73.8±5.1	81.8±5,3	64.2±4,3	p<0.05	p<0,05	87	80	90	79	94
	МЗ	54.1±3.8	33.5±4,1	45.3±3,8	p<0.05	p<0,05	83	128	68	136	93
СОСЛК	270.2±7.1	166.0±5,2	202.2±5,1	p<0.05	p<0,05	75	92	82	121	95	
ПРК		51,4 :									
	в % к СОСЛК	27,9 :	40,5 / 41,5 / 18	46 / 32 / 22							
	к ОСЛК ПСКЗ	1 : 0,54 : 0,40	1 / 1,025 / 0,42	1 / 0,69 / 0,48							

P<sub>1</sub>—по отношению к XI группе экспериментовP<sub>2</sub>—по отношению к контрольной группе

## Глава 4

### Результаты исследований и их обсуждение

Целью наших исследований состояло изучение почечного кровообращения у кроликов в норме и при различных патологических состояниях. Под патологическими в данном случае мы подразумевали состояния, вызванные острой кровопотерей, сепсисом (гр+ и гр-), а также их комбинацией. Мы также изучали воздействие препарата плаферон на почечное кровообращение в норме и во время этих процессов.

Для изучения внутрпочечного кровообращения мы использовали метод водородного клиренса. Метод заключается в использовании свойства инертного газа водорода, поступающего в кровь при вдохе, вымываться из организма в неизменённом состоянии. Уровень водорода в крови соответствует интенсивности кровотока.

Метод водородного клиренса сравнительно прост, в то же время он требует достаточно высокотехнологичной электроизмерительной аппаратуры.

Мы изучали послойное распределение почечного кровотока в различных слоях и зонах – поверхностный – корковый слой, корково-подкорковый и мозговой слой. Корково-подкорковым слоем мы считали зону, граничащую как с поверхностной, так и с мозговой зоной.

В последние годы большой интерес вызывало существование препаратов, обладающих нефропротекторным свойством. Было изучено влияние препарата Плаферон на функцию почек при разных патологических состояниях. Плаферон получен из амниотической оболочки плаценты человека путём её вирус-индукции. Г.Г.Хвадагиани и соавторы изучали действие плаферона на почку при её тепловой ишемии. В этих исследованиях статистически достоверно установлено, что препарат Плаферон способствует быстрейшему восстановлению функции почки, улучшает метаболизм и энергетику митохондрий, ингибирует активацию перекисного

окисления мембранных липидов, его противоишемический эффект не отличается от такового при локальной гипотермии. Д.Чавчанидзе и соавторы выявили защитное и стимулирующее влияние препарата Плаферон на почку после её длительной обструкции у лабораторных животных. В экспериментальных условиях было также доказано защитное влияние препарата Плаферон на почку после воздействия электро-гидравлических импульсов во время сеанса экстракорпоральной литотрипсии.

С целью более полного выявления действия препарата Плаферон мы впервые изучили почечное кровообращение в различных слоях и зонах почки при различных патологических состояниях.

Исходная объемная скорость локального кровотока в различных зонах почки кроликов, которым производилась только люмботомия под нембуталовым наркозом, составляет в корковой зоне –  $142,3 \pm 7,8$  мл/мин на 100 гр/ массы почки, в корково-подкорковом слое –  $78,3 \pm 5,1$  мл/мин, в мозговом слое  $54,1 \pm 5,1$  мл/мин.

При этом СОСЛК составляет  $270,2 \pm 7,1$  мл/мин, послойное процентное распределение кровотока к СОСЛК 51,4:27,9:20,7, а по отношению к ОСКЛ ПСКЗ 1:0,53:0,4.

В последующем эти данные служили контрольными по отношению к величинам, полученным в различных стадиях экспериментов.

Показатели объемной скорости локального кровотока в различных слоях почки на фоне введения плаферона во всех зонах почки выше, по сравнению с контрольными данными. Следует отметить, что наиболее выражено это в мозговом слое ( $66,15 \pm 4,3$  мл/мин). В поверхностном слое она достигает  $153,64 \pm 9,4$  мл/мин, а в корково-подкорковом слое -  $81,5 \pm 8,7$  мл/мин. Общий почечный кровоток составляет  $301,0 \pm 8,1$  мл/мин, что выше почечного кровотока в контрольной группе на 110 процентов.

В процентном соотношении распределение кровотока по слоям почки по сравнению с контрольными данными составляют: в поверхностном слое 107 процентов, в мозговом слое 122 процентов.

Объемная скорость локального кровотока у кроликов на фоне острой кровопотери как в поверхностном слое корковой зоны, так и в мозговой зоне снижена по сравнению с аналогичными показателями в контрольной группе на 72 процентов и 65 процентов и 65 процентов соответственно и составляет  $103,2 \pm 6,8$  мл/мин и  $35,52 \pm 3,5$  мл/мин соответственно, тогда как в корково-подкорковом слое ОСЛК возрастает на 108 процентов по сравнению с контрольной группой и достигает  $80,1 \pm 4,9$  мл/мин (в контрольной группе значение ОСЛК в ПСКЗ -  $142,3 \pm 7,8$  мл/мин, в МЗ -  $54,1 \pm 3,8$  мл/мин).

В связи с этими изменениями ОСЛК в различных зонах почки в процентном соотношении к СОСЛК наблюдаются следующие показатели 47:37:16, а ОСЛК к ПСКЗ 1,0:0,77:0,34.

Таким образом, на фоне острой кровопотери наблюдается возрастание кровотока по сравнению с контрольными данными в корково-подкорковом слое, при снижении этих показателей в поверхностном и мозговом слое почки.

Суммарная объемная скорость локального кровотока (СОСЛК) на фоне введения плаферона при острой кровопотере ниже чем в контрольной (первой) группе экспериментов на 11,5 процентов и составляет  $239,2 \pm 6,7$  мл/мин. Необходимо отметить, что данный показатель выше аналогичного во второй группе экспериментов на 11 процентов.

Вместе с этим по сравнению со второй группой (только кровопотеря) наблюдается более высокий уровень интенсивности кровотока во всех слоях почки, особенно в мозговом слое, где эти отличия составляют 41 процентов.

В поверхностном слое эти отличия составляют 87,9 процентов, в корково-подкорковом слое 87,27 процентов, по сравнению с первой группой эти отличия соответственно составляет 121,1 процентов и 80,39 процентов.

Таким образом, ОСЛК как в поверхностном слое корковой зоны, так и в мозговой зоне снижена по сравнению с аналогичными показателями в контрольной группе на 72 процентов и 65 процентов соответственно и составляет  $103,2 \pm 6,8$  мл/мин и  $35,52 \pm 3,5$  мл/мин соответственно, тогда как в корково-подкорковом слое ОСЛК возрастает на 108 процентов по сравнению с контрольной группой и достигает  $80,1 \pm 4,9$  мл/мин (в контрольной группе значение ОСЛК в ПСКЗ -  $142,3 \pm 7,8$  мл/мин, в КПС  $73,8 \pm 5,1$  мл/мин, в МЗ -  $54,1 \pm 3,8$  мл/мин).

Скорость локального кровотока в различных слоях почки кролика на модели острого грам-положительного сепсиса (V группа) в поверхностном слое почки составляла  $101,8 \pm$  мл/мин, что на 29% ниже, чем в контрольной группе. По сравнению с III группой, где производилась только острая кровопотеря, эта разница незначительна.

В корково-подкорковой зоне различия в ОСЛК во всех трех группах значительно не отличаются друг от друга.

В отличие от корково-подкорковой зоны в мозговом слое происходят значительные изменения, а именно, при величине этого значения в опытной группе  $68,04 \pm 4,8$  мл/мин она составляет в контрольной группе  $54,1 \pm 3,8$  мл/мин, т.е. возрастает на 25%. Особенно это увеличение наблюдается по сравнению с III группой (соответственно,  $68,04 \pm 4,8$  мл/мин и  $38,5 \pm 3,5$  мл/мин, что составляет 91,5%).

При этом суммарный объем локального кровотока в данной группе составляет  $243,5 \pm 5,3$  мл/мин (90% по отношению к контрольной группе и 111% - по отношению к III группе -- острая кровопотеря ( $218,8 \pm 6,2$  мл/мин)).

Таким образом состояние грам-положительного сепсиса характеризуется перераспределением почечного кровотока в пользу глубоких слоев почки, особенно мозгового слоя, при уменьшении, по сравнению с контрольными данными этого показателя в поверхностных слоях. Особенно эта тенденция выражена по отношению к данным, полученным в III группе, т.е. на фоне острой кровопотери.

На фоне острой грам-положительного сепсиса и введения плаферона ОСЛК в поверхностном слое почки статически значимо увеличивается по сравнению с данными, полученными в пятой группе экспериментов и составляет  $155,5 \pm 9,2$  мл/мин. В то же самое время в КПЗ и МЗ эти изменения не носят сколь либо существенных значений. По сравнению с контрольными данными объемная скорость локального кровотока в поверхностном слое несколько увеличивается, однако не достигает статистически значимых изменений. Такая тенденция наблюдается и в отношении локального кровотока в КПЗ.

Следует отметить, что по сравнению с контрольными данными увеличивается почечный кровоток в мозговой зоне почки (соответственно  $69,1 \pm 4,1$  мл/мин и  $54,1 \pm 3,8$  мл/мин. Эти изменения статистически значимы.

Что касается суммарного объема локального кровотока в различных зонах почки, то по сравнению с пятой серией экспериментов (грам-положительный сепсис) наблюдается статистически значимое увеличение этого показателя, тогда как по сравнению с первой (контрольной) группой данные изменения статистически незначимы.

Таким образом, введение плаферона на фоне острой грам-положительного сепсиса ведет к увеличению почечного локального кровотока в поверхностном слое почки, по отношению к таковым показателям в пятой группе экспериментов (только грам-положительный сепсис), при этом сколь либо существенных изменений в различных слоях почки не наблюдается. По отношению к контрольным данным

наблюдается выраженная тенденция к нормализации локального почечного кровотока в различных зонах почки.

Объемная скорость локального кровотока в различных слоях почки на фоне острой грам-положительного сепсиса и острой кровопотери в поверхностном слое почки значительно уменьшена по сравнению с показателями контрольной, третьей (острая кровопотеря) и пятой (грам-положительный сепсис) группы и составляет  $83,2 \pm 5,2$  мл/мин (в процентном отношении соответственно 58%, 80% и 81%).

Такая же тенденция наблюдается и в мозговом слое -  $32,3 \pm 3,8$  мл/мин: 59% по отношению к контрольной группе, 91% к третьей серии и 47% к пятой серии экспериментов.

Если сравнить эти изменения с данными пятой серии экспериментов (только грам-положительный сепсис), то выявляется следующая тенденция: на фоне общего суммарного снижения объемной скорости кровотока наблюдается незначительное снижение локального кровотока в поверхностном слое (81%), в то время как в более глубоких слоях почки эти изменения выражены больше.

ПРК в % к СОЛК и ОСЛК с ПСКЗ выявляет ту же тенденцию.

Таким образом, сочетания грам-положительного сепсиса и кровопотери сопровождаются более значительными изменениями локального кровотока во всех слоях почки, чем таковые показания в пятой группе. При этом следует отметить, что особенно эти изменения локального кровотока наблюдаются в корковом слое почки, в то время как в более глубоких слоях эти изменения не столь выражены.

На фоне грам-положительного сепсиса, кровопотери и введения плаферона скорость локального кровотока в различных слоях почки по отношению к таковым показателям в седьмой группе экспериментов (грам-положительный сепсис и кровопотеря) увеличивается во всех исследуемых слоях почки, при этом эти изменения статистически значимы. Однако, если сравнить эти данные с шестой серией экспериментов, где плаферон вводился на модели экспериментальных

животных только на фоне грам-положительного сепсиса, то обнаруживаем резкое угнетение локального кровотока, особенно в корковой зоне. В корково-подкорковой зоне эти изменения не существенны, однако в мозговом слое наблюдается угнетение кровотока на фоне грам-положительного сепсиса и введения плаферона, особенно, резко наблюдается при сочетании этих состояний с кровопотерей.

В этом аспекте представляет интерес сравнение данных, полученных в опытной группе с третьей серией экспериментов, где производилась только кровопотеря. Оказалось, что в процентном отношении угнетение кровотока в данной серии экспериментов не столь существенно, по отношению к третьей группе экспериментов.

Таким образом, введение плаферона стимулирует увеличение локального почечного кровотока во всех зонах на фоне грам-положительного сепсиса и кровопотери. Следует отметить, что данное увеличение не обеспечивает нормальное кровообращение в различных зонах почки, и остается угнетенным по отношению к контрольным данным, особенно в поверхностном слое почки.

Величины локального кровотока в различных слоях почки на фоне грам-отрицательного сепсиса, существенно не отличается от таковых данных, полученных в пятой группе экспериментов, т.е. на фоне острой грам-положительного сепсиса. Если сравнить эти данные с контрольными, то наблюдается статистически значимое угнетение локального кровотока в поверхностном слое корковой зоны, тогда как в корково-подкорковой зоне данные отличия не существенны.

В мозговом слое отмечается повышение уровня кровотока.

Что касается СОСЛК, то в опытной группе она составляет  $244,4 \pm 5,1$  мл/мин, и не отличается от таковой в пятой группе экспериментов, хотя наблюдается его уменьшение по сравнению с контрольными данными.

Таким образом, грам-отрицательный сепсис приводит к резкому снижению локального кровотока в поверхностном слое корковой зоны по отношению к контрольным данным, при этом происходит увеличение доли локального кровотока в мозговом слое почки.

Следует отметить, что сколь-либо существенных отличий по сравнению с группой, где моделировалась грам-положительный сепсис, с грам-отрицательным сепсисом, не наблюдается.

По сравнению с контрольными данными величина ОСЛК на фоне грам-отрицательного сепсиса и введения плаферона в поверхностном слое и корково-подкорковом слое почки практически находятся на одном уровне, тогда как в мозговом слое в опытной группе по сравнению с контрольными уровень локального кровотока статистически значимо увеличивается ( $70,8 \pm 5,8$  мл/мин и  $54,1 \pm 3,8$  мл/мин соответственно).

Если сравнить опытную групп (грам-отрицательный сепсис и введение плаферона) с IX серией экспериментов, где моделировалась только грам-отрицательный сепсис, то определяется статистически значимое увеличение локального кровотока в корковой зоне ( $131,1 \pm 7,6$  мл/мин и  $105,7 \pm 6,1$  мл/мин соответственно), тогда как в корково-подкорковой и в мозговом слое изменение величины локального кровотока статистически не достоверно.

При сравнении X группы (грам-отрицательный сепсис и введение плаферона) и VI группы исследований (грам-положительный сепсис и введение плаферона) выявляется следующая тенденция – локальный кровоток в корковой зоне почки в опытной группе статистически значимо меньше, чем в VI группе, тогда как в корково-подкорковом и в мозговом слоях эти изменения не существенны.

Таким образом, при грам-отрицательном сепсисе на фоне введения плаферона локальный кровоток в корковой зоне почки ниже, чем при грам-положительном сепсисе и введении плаферона.

В корково-подкорковой и м мозговой зонах такие изменения не наблюдаются.

Что касается СОСЛК, то в опытной группе на фоне введения плаферона они статистически значимо выше ( $270,7 \pm 7,0$  мл/мин), чем в IX серии экспериментов (только грам-отрицательный сепсис) и составляет  $244,4 \pm 5,1$  мл/мин, однако ниже, чем в VI серии экспериментов (грам-положительный сепсис и введение плаферона) -  $296,8 \pm 7,9$  мл/мин.

Следует отметить, что СОСЛК в опытной группе практически незначимы по сравнению с контрольной группой (I группа).

Таким образом введение плаферона на фоне грам-отрицательного сепсиса приводит к увеличению локального кровотока в корковой зоне почки, при незначительных изменениях в корково-подкорковом и в мозговом слоях почки.

Необходимо отметить, что это увеличение не достигает величин, наблюдаемых в группе экспериментов, где моделировалась грам-положительный сепсис и введение плаферона.

Таким образом при грам-отрицательном сепсисе по сравнению с грам-положительным введение плаферона не позволяет достигнуть тех величин локального кровотока в корковой зоне почки, которые наблюдались в VI группе исследований.

По сравнению IX серией экспериментов, где моделировалась только грам-отрицательный сепсис, в опытной группе (грам-отрицательный сепсис и острая кровопотеря) происходит резкое угнетение объемного локального кровотока во всех исследуемых зонах почки, при этом особенно страдает кровоток в корковом и в мозговом слоях почки.

Те же самые изменения наблюдаются и по сравнению с контрольной группой (I группа).

Если сравнить данные, полученные в опытной группе с III серией экспериментов (только острая кровопотеря), то и здесь наблюдается резкое

угнетение локального почечного кровотока. Исходя из этого, следует отметить, что сочетание грам-отрицательного сепсиса и кровопотери приводит к резкому угнетению кровотока, чем при наличии каждой патологии в отдельности.

Следует отметить, что по сравнению с VII группой исследований, где моделировалась грам-положительный сепсис и кровопотеря, данные, полученные в опытной группе, практически не отличаются друг от друга, хотя в опытной группе наблюдается незначительная тенденция к уменьшению величин локального почечного кровотока.

Таким образом при грам-отрицательном сепсисе, сопровождающейся острой кровопотерей, значительно угнетается локальный кровоток во всех исследуемых зонах почки, при этом существенных колебаний этих величин при грам-положительном и грамотрицательном сепсисе выявить не удалось.

По сравнению с XI серией экспериментов (грам-отрицательный сепсис и острая кровопотеря) введение плаферона в опытной группе (на фоне грам-отрицательного сепсиса, острой кровопотери и введения плаферона) приводит к увеличению локального кровотока во всех исследуемых зонах почки. Положительная тенденция к повышению локального кровотока наблюдается в корковой зоне, хотя в корково-подкорковом и мозговом слоях ОСЛК также увеличена. Таким образом, введение плаферона на фоне грам-отрицательного сепсиса интоксикации и кровопотери приводят к увеличению локального кровотока во всех зонах почки. Следует отметить, что по сравнению с контрольными данными это увеличение отстает от контрольных данных. В особенности это отставание величин наблюдается в корковой зоне.

При сравнении данных, полученных в опытной группе с VIII серией (грам-отрицательный сепсис, кровопотеря и введения плаферона), различия между этими результатами не носят сколько-либо существенных отличий. Таким образом, при грам-положительном и грам-отрицательном сепсисе, сопровождающимся кровопотерей,

введение плаферона приводит к увеличению локального кровотока в исследуемых зонах почки, исследуемой в обеих группах. Следует отметить, что несмотря на это, СОСЛК в опытной и VIII (грам-отрицательный сепсис, кровопотеря и введения плаферона) группах отстает от СОСЛК в IV (острая кровопотеря), V(грам-положительный сепсис) и IX-ой (грам-отрицательный сепсис) серии экспериментов ( $202,2 \pm 5,1$  мл/мин и  $212,7 \pm 5,7$  мл/мин).

Таким образом, плаферон следует применять при грам-отрицательном сепсисе и кровопотере с целью увеличения локального кровотока, хотя это увеличение не обеспечивает кровообращения в почке до исходных величин.

## **ВЫВОДЫ**

1.ОСЛК у наркотизированных и гепаринизированных кроликов при грам-положительном сепсисе характеризуется резким понижением в ПСКЗ и незначительным увеличением в КПЗ и МЗ. Послойное распределение локального кровотока в различных слоях почки в процентах к СОСЛК составляет : 41,5% \ 30,5% \ 28%. Суммарная ОСЛК составляет 90 % от исходной. При введении плаферона отмечается увеличение ОСЛК в ПСКЗ (52%) и МЗ (23,5%) и незначительное уменьшение в КПЗ (24,5%). Суммарная ОСЛК составляет 110 % от исходной

2.При грам-отрицательном сепсисе понижается ОСЛК в ПСКЗ (43,5%), незначительно увеличивается в КПЗ (29%) и значительно увеличивается в МЗ (27,5%). Суммарная ОСЛК составляет 90 % от исходной. При введении плаферона отмечается тенденция к стабилизации ОСЛК во всех слоях почки, причём в МЗ ОСЛК остаётся на уровне выше нормы (48,5% \ 25% \ 26%) Суммарная ОСЛК составляет 100 % от исходной

3.При острой кровопотере и остром грам-положительном сепсисе отмечается понижение ОСЛК в ПСКЗ (49%) и МЗ (19%)и незначительное увеличение в КПЗ (32%) . Суммарная ОСЛК составляет 62 % от исходной При введении плаферона отмечается перераспределение кровотока в пользу МЗ при остающемся общем угнетении ОСЛК во всех слоях и зонах почки(45% \ 32% \ 22%). Суммарная ОСЛК составляет 78,5 % от исходной

4. При острой кровопотере и остром грам-отрицательном сепсисе отмечается понижение доли ОСЛК в ПСКЗ (40,5%) и МЗ (18%) и увеличение в КПЗ (41,5%) . Суммарная ОСЛК составляет 72 % от исходной.

Введение плаферона позволяет стабилизировать ОСЛК во всех слоях и зонах почки, хотя эта стабилизация не обеспечивает увеличения ОСЛК до исходных величин (46% \ 32% \ 22%). Суммарная ОСЛК составляет 75% от исходной.

## Литература

1. Айвар Ю.П. Кровоснабжение почек (физиология кровообращения; физиология сосудистой системы) Руководство по физиологии – Л.Наука, 1984, с. 501-531).
2. Айвар Ю.П. Физиология почечного кровообращения и особенности механизмов регуляции гладких мышц почечных сосудов (Актуальные вопросы физиологии кровообращения. – Симферополь, 1980, - с. 14-19).
3. Айвар Ю.П., Орлов Р.С. Влияние рН с  $PCO_2$  и  $PO_2$  на сократимость и реактивность почечных артерий (физиол. Журнал СССР им. И.М.Сеченова. – 1981, т.67, № 6, с. 904-910).
4. Андерсен Р.Дж., Гресс П.А. Острая почечная недостаточность (В кн.: Современная нефрология. М. Медицина, 1984, с. 348-368).
5. Бахуташвили А.В. Иммуномодулирующее действие препарата плаферон.- Автореф.дис.канд.мед.наук.-Тбилиси,1986.-20с.
6. Бахуташвили В.И., Мерабишвили Д.Г., Корсантия Б.М., Дзоценидзе Л.Л., Картозия Л.Б. Изучение физико-химических и биологических свойств человеческого плацентарного, амниотического интерферона (Вопросы вирусологии, 1985, 6, с. 693-697).
7. Бежанов В.Т. Использование метода водородного клиренса для длительного контроля локального кровотока в нейрохирургической клинике: Автореф. дисс. канд. биол. наук. – М., 1971. – 23 с.
8. Бочоришвили В.Г. ,Гомелаури К.И.,Мерабишвили Д.Г.,Чиковани З.Д. Материалы Всесоюзной конференции “Итоги и перспективы теоретических и практических исследований по проблеме интерферона” Тбилиси,с.9,1985.
9. Бочоришвили В.Г – Клиника сепсиса – В-кн. Сепсисология с основами инфекционной патологии. Тбилиси, Мецниереба, 1988, с.263-309

10. Вагнер Е.А., Загаульников Р.Е., Ортенберг Я.А., Тавровский В.М. Инфузионно-трансфузионная терапия острой кровопотери. 1986, М. 159с.
11. Вагнер Е.А., Тавровский В.М. Трансфузионная терапия при острой кровопотере. – М.: Медицина, 1977, - 175 с.
12. Васадзе Г.Ш. О значении нарушений функций различных систем и органов в развитии необратимых изменений при шоке и кровопотере (Необратимые изменения при шоке и кровопотере) – Л.: Медицина, 1972. – с. 40-87.
13. Вилцеб Э. Функции сосудистой системы. Физиология человека. М. Мир, 1986, т.3. – с. 101-190.
14. Гарт О. Функция почек. Физиология человека. М., Мир, 1986, с. 4-198.
15. Гогохия Н.И. Труды Института медицинской биотехнологии .Т.1, Тбилиси, 1993.
16. Голигорский С.Д., Терехов Н.Т. Острая почечная недостаточность. Киев, Здоровье, 1969, 150 с.
17. Дадиани Л.Н. Труды Института медицинской биотехнологии.Т.3, Тбилиси, 1993.
18. Джавахишвили Н.И., Бахуташвили В.И., Цагарели З.Г., Бахуташвили А.В. Морфологические основы превентивного эффекта плаферона при экспериментальном инфаркте миокарда (В кн.: Экспериментальная морфология сердца и кровеносных сосудов, 1989, Киев, с. 21-23).
19. Джапаридзе С. Изменения в почках во время сепсиса и их клиническое значение. Диссертация д. мед. наук, 1997
20. Джонсон П. Периферическое кровообращение. М. Медицина, 1982, 440 с.
21. Джурко Б.И. Взаимосвязь между тяжестью кровопотери и состоянием системной гемодинамики (Патол. физиол. и эксперим. терапия. 1975, № 5, с.19-24).

22. Думбадзе Г.Г. Возрастные особенности реактивности животных при травматическом шоке (Актуальные вопросы патологии: Материалы 5-й Закавказской научной конференции патофизиологов. Баку, 1982. с. 167-169).
23. Думбадзе Г.Г. Материалы к патогенезу и терапии черепно-мозговой и комбинированной травмы: Дисс. докт. Мед. наук. Тбилиси, 1971. 464 с.
24. Еремина Е.А. О механизме стресса: Автореф. дисс. докт. мед. наук. – Ростов-на-Дону, 1970, - 40 с.
25. Заалишвили И.М., Гелашвили А.П., Андреева И.И. и др. Некоторые возрастные изменения периферического кровообращения (В кн.: Материалы 3-ей Закавказской научной конференции патофизиологов. Тбилиси, 1972, с. 84-86).
26. Забродин О.И., Крецер И.В. Реакция симпато-адреналовой системы на потерю крови. Патол. физиол. и exper. терапия. 1985, №1, с. 93-93.
27. Западнюк И.И., Западнюк В.И., Захария Е.А. Лабораторные животные. Киев. Гос. мед. изд. УССР, 1962, 355 с.
28. Зарецкий И.И. Клиническая физиология и методы функциональной диагностики почек. М., 1963, 110 с.
29. Имедидзе Э.А., Ягужинский Л.С., Зоров Д.Б. и др. Труды Института медицинской биотехнологии Т.1, Тбилиси, 1993.
30. Канделаки К.И. Роль гемопэтинов в патогенезе анемии при заболевании почек. Тбилиси, 1964, 215 с.
31. Картозия Л.Б., Гагечеладзе А.Г., новый вид человеческого интерферона (В кн. Труды III Межуниверситетской научной конференции по “Физико-химической” биологии, Тбилиси, 1982, ч. 1, с. 219-220).
32. Ковалевский Т.В. О шунтировании почечного кровотока при кровопотере (Арх. патологии – 1963, т.25, №2, с. 24-33).

- 33.Коваленко Н.Я., Мациевский Д.Д. Ультразвуковой метод измерения почечного портального кровотока у крыс в условиях контактной биомикроскопии. Бюлл. эксперим. биологии и медицины. 1982, №2, с. 66-68.
- 34.Козинер В.Б. Острая кровопотеря (Патологическая физиология экстремальных состояний. М.: Медицина,1973, с. 160-173).
- 35.Коньшина Н.Ф. Патологическая анатомия острой почечной недостаточности (Ж. Архив патологии, 1970, № 10, с. 3-5).
- 36.Кравишвили Р.И., Шенгелия Р.И. Некоторые вопросы функционального состояния почек при острой кровопотере (В кн.: Острая ишемия органов и меры борьбы с постишемическими расстройствами, Москва, АМН СССР, 1973, с. 62-62).
- 37.Кулагин В.К Патологическая физиология травмы и шока. Л.: Медицина, 1978, 295 с.
- 38.Кулагин В.К., Болдина И.Г. Основные принципы борьбы с гипоксией при шоке (Патол. физиол. и Экспер. терапия, 1981, № 4, с. 10-15).
- 39.Лебедев А.А., Дубищев А.В. Механизм противоишемической защиты почек диуретиками (Ж. Фармакология и токсикология, 1986, т. 48, №3, с. 64-69).
- 40.Левин Ю.М. Регионарное кровообращение при терминальных состояниях. М. Медицина, 1973, 200 с.
- 41.Макаров А.А., Макаров В.П., Цыпин А.Б. Модификация установки для определения локального кровотока методом водородного клиренса (Патол. физиол. Экспер. терапия, 1980, №2, с. 72-75).
- 42.Марголис Г.С., Вьюсе Дж.Б. Система калликреин-кинин в почках (Гормоны и почки) Под ред. Б.М. Бреннера, Дж.Г. Стейна, М. Медицина, 1983, с. 139-173.
- 43.Мартин К. Патофизиология острой почечной недостаточности, Москва, 1967, Медицина, с. 342-360.

44. Мерзон А.К. Почечное кровообращение. Физиология почки: Руководство по физиологии. Л. Наука, 1972, с. 41-76.
45. Нанава В.И. Иммуномодулирующее действие препарата плаферон при сахарном диабете осложненном периферической полинейропатией. Автореф. дисс. канд. мед. наук., Тбилиси, 1933
46. Натадзе Т.Г., Кипиани В.А., Андреева П.И. и др. Некоторые методические замечания к изучению регионарного кровообращения и микроциркуляции. (Ж. Патологическая физиология и экспер. терапия, 1980, №6, с. 67-69).
47. Наточин Ю.В. Антидиуретический гормон и почки. (Физиология почек: Руководство по физиологии. Л. Наука, 1972, с. 206-220).
48. Небиерадзе М.И., Кацарава З.Р. Бахуташвили В.И., Митагвария Н.П. Морфология .7., с.41-42, 1993.
49. Немец М.Г., Бекмагомедов Т.О. Особенности количественных характеристик циркулирующей крови у небеременных и беременных крольчих (Физиол. журн. СССР им. И.М. Сеченова, 1968, т. 54, с. 1422-1427).
50. Несветов А.М. Острая печечно-почечная недостаточность (гепато-ренальный синдром). М., 1971.
51. Николаев А.Ю. Особенности поражения почек при заболеваниях печени. Автор. диссер. канд. наук. М., 1978, М., 30 с.
52. Одинокова В.А., Палеев Н.Р., Кондаленко В.Ф. Микроциркуляторное русло и механизмы его повреждения (Микроциркуляция в патологии. МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского. Сборник трудов. М., 1980, т. XXX, вып. 2, с. 6-11).
53. Петров И.Р., Васадзе Г.Ш. Необратимые изменения при шоке и кровопотере. Л. Медицина, 1972, 255 с.
54. Пытель А.Я. О патогенезе анурии (Урология. 1955, № 1, с. 4-8).
55. Пытель А.Я. Острая почечная недостаточность. Кишинев: Медицина, 1963, 251 с.

- 56.Рябов С.И., Шостка Г.Д. Эритроциты и почка. Л. Наука, 1985, 222 с.
- 57.Сааков Б.А., Кулагин В.К., Зорькин А.А. и др. Некоторые метаболические процессы при травматическом шоке и острой кровопотере. (В кн.: Некоторые механизмы формирования травматического шока и постгеморрагической гипотонии, Ростов-на-Дону, 1973, с. 71-127).
- 58.Селезнев С.А., Назаренко Г.И., Зайцев В.Е. Клинические аспекты микроциркуляции. Л. Медицина, 1985, 207 с.
- 59.Серебровская Ю.А. Ренин функция почек (Патол. физиол. и эксперим. терапия. 1964, №3, с. 87-92).
- 60.Серебровская Ю.А. Функции юкстагломерулярного аппарата (Физиология почек. Руководство по физиологии. Л. Наука, 1972, с. 268-285).
- 61.Серов В.В., Соловьева И.П. Юкстамедуллярный почечный кровоток в патогенезе гепато-ренального синдрома (Арх. патологии. 1968, № 23, с. 71-74).
- 62.Сировский Э.Б., Амчеславский В.Г., Бахутапшвили В.И. Труды Института медицинской биотехнологии, т.1, Тбилиси, 1993.
- 63.Соловьев Г.М., Радзивилл Г.Г. Кровопотеря и регуляция кровообращения в хирургии. М. Медицина, 1973, 335 с.
- 64.Статистические методы исследования в медицине и здравоохранении (Под ред. А.Е.Полякова, Л. Медицина, 1971, 205 с.).
- 65.Судаков К.В., Котов Л.В. Нейробиологические аспекты: алкогольной интоксикации (Ж. Вестник АМН СССР, 1988, № 3, с.14-21).
- 66.В.Сулханишвили, Г.Хвадагиани, Д.Чавчанидзе и др. Применение плаферона в урологии (клинико-экспериментальное исследование). Академия наук Грузии. Плаферон. Труды, 1995, 100-106.
- 67.Тареев Е.М. Нефриты, Москва, Медгиз, 1958, 607 с.

- 68.Тевзадзе В.И., Васадзе Г.Ш., Т.Г.Войнич-Сапожницкий, и др. Некоторые актуальные вопросы биореологических и микроциркуляционных исследований при терминальных и состояниях. (В кн.: Материалы 3-й Закавказской научной конференции патофизиологов, Тбилиси, 1972, с. 194-195).
- 69.Тыртышников И.М., Тарасеанко Л.М. Состояние гипоталмо-гипофизарно-надпочечниковой системы на разных стадиях острой массивной кровопотери. (Патол. физиол. и эксперим. терапия, 1978, №1, с. 68-75).
- 70.Уигерс К. Динамика кровообращения. М. Медицина, 1976, 484 с.
- 71.Уильямс Д.Г., Холленберг Н.К., Гипертензия и ренин-ангиотензин-альдостероновая система. В кн.: Современная нефрология. Москва, Медицина, 1984, с. 303-333.
- 72.Хвадагиани Г.Г. Защитный эффект плаферона при острой тепловой ишемии почек. Автореф. дисс. канд. наук, 1990, Тбилиси, 1990, 22 с.
- 73.Хваделидзе Г.В., Антелава К.А., Антия Г.В., Думбадзе Г.Г. Изменение периферического кровообращения и газообмена на ранних этапах травматического шока у половозрелых животных. (В кн.: Вопросы возрастной медицины. Сб. трудов ТГМИ, Тбилиси, 1979, ч. III, с. 42-50).
- 74.Чавчанидзе Д.Г. Защитное действие препарата плаферон при обструктивной нефропатии. Автореф. дисс.канд. наук,Тбилиси, 1990,22 с.
- 75.Чазов Е.И., Руда М.Я. О лечении недостаточности кровообращения с помощью сосудорасширяющих средств. (Кардиология, 1979, №8, с. 15-17).
- 76.Чигогидзе Т.Г. Особенности локального кровотока в корковой зоне почек при пролонгированной кровопотере с учетом возраста животных. Авторсферат дисс. канд. наук, Тбилиси, 1987, 230 с.
- 77.Чигогидзе Т.Г., Редько Г.Г. Объемная скорость локального кровотока в почке кролика при пролонгированной кровопотери. (В кн.: Патогенез и

экспериментальная терапия экстремальных состояний с учетом возрастных особенностей. Тбилиси, 1984, с. 149-157).

78. Чиковани Т.И., Пирцхалава Т.Д., Стимулирующее пролиферацию лимфоцитов действие препарата плаферон (В кн.: Материалы 17-й республиканской конференции, Бакуриани, 1988, с. 527).
79. Шахнович А.Р., Бежанов В.Т., Милованова А.С. Полярграфия по водороду в исследовании локального мозгового кровотока у человека при функциональных нагрузках. Вопросы нейрохирургии. 1976, №6, с. 151-156.
80. Шюк О. Функциональное исследование почек. Прага. Авиценум, Медицинское издательство, 1981, 344 с.
81. Ajikobi DO, Novak P, Salevsky FC, Cupples WA. Pharmacological modulation of spontaneous renal blood flow dynamics. Can J Physiol Pharmacol. 1996 Aug;74(8):964-72.
82. Alpert NM, Rabito CA, Correia DJ, Babich JW, Littman BH, Tompkins RG, Rubin NT, Rubin RH, Fischman AJ. Mapping of Local Renal Blood Flow with PET and H(2)(15)O. J Nucl Med. 2002 Apr;43(4):470-475.
83. Amiri F, Garcia R. Differential regulation of renal glomerular and vascular angiotensin II receptors. Am J Physiol. 1996 May;270(5 Pt 1):E810-5.
84. Ashton N, Swift FV. Intrarenal administration of angiotensin II does not moderate afferent renal nerve mediated cardiovascular reflexes in the anaesthetized rabbit. Acta Physiol Scand. 1996 Nov;158(3):233-40.
85. Badzyska B, Grzelec-Mojzesowicz M, Dobrowolski L, Sadowski J. Differential effect of angiotensin II on blood circulation in the renal medulla and cortex of anaesthetised rats. J Physiol. 2002 Jan 1;538(Pt 1):159-66.

86. Beliakova IA, Gudkov AV, Baikov AN, Maksimov VI, Kirpatovskii VI. [Cryogenic effect on renal tissue and condition of intrarenal hemodynamics] *Urol Nefrol (Mosk)*. 1998 Jan-Feb;(1):11-4. Russian.
87. Bertolotto M, Quaia E, Galli G, Martinoli C, Locatelli M. Color Doppler sonographic appearance of renal perforating vessels in subjects with normal and impaired renal function. *J Clin Ultrasound*. 2000 Jul-Aug;28(6):267-76.
88. Bonventre JV. Kidney ischemic preconditioning. *Curr Opin Nephrol Hypertens*. 2002 Jan;11(1):43-8.
89. Braun C, Lang C, Hocher B, Gretz N, van der Woude FJ, Rohmeiss P. Influence of the renal endothelin system on the autoregulation of renal blood flow in spontaneously hypertensive rats. *Kidney Blood Press Res*. 1997;20(1):6-10.
90. Braun C, Lang C, Hocher B, van der Woude FJ, Rohmeiss P. Influence of the renal endothelin A system on the autoregulation of renal hemodynamics in SHR and WKY rats. *J Cardiovasc Pharmacol*. 1998 Apr;31(4):643-8.
91. Cases A, Haas J, Burnett JC, Romero JC. Hemodynamic and renal effects of acute and progressive nitric oxide synthesis inhibition in anesthetized dogs. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*. 2001 Jan;280(1):R143-8.
92. Christiansen RE, Roald AB, Gjerstad C, Tenstad O, Iversen BM. Renal hemodynamics in young and old spontaneously hypertensive rats during intrarenal infusion of arginine vasopressin. *Kidney Blood Press Res*. 2001;24(3):176-84.
93. Clozel JP, Veniant MM, Qiu C, Sprecher U, Wolfgang R, Fischli W. Renal vascular and biochemical responses to systemic renin inhibition in dogs at low

renal perfusion pressure.

J Cardiovasc Pharmacol. 1999 Nov;34(5):674-82.

94. Dawson DL. Noninvasive assessment of renal artery stenosis. Semin Vasc Surg. 1996 Sep;9(3):172-81. Review.
95. Denton KM, Shweta A, Anderson WP. Preglomerular and postglomerular resistance responses to different levels of sympathetic activation by hypoxia. J Am Soc Nephrol. 2002 Jan;13(1):27-34.
96. Deray G, Bagnis C, Jacquiaud C, Dubois M, Adabra Y, Jaudon C. Renal effects of low and isoosmolar contrast media on renal hemodynamic in a normal and ischemic dog kidney. Invest Radiol. 1999 Jan;34(1):1-4.
97. Drukker A, Mosig D, Guignard JP. The renal hemodynamic effects of Aspirin in newborn and young adult rabbits. Pediatr Nephrol. 2001 Sep;16(9):713-8.
98. Fisher ND, Price DA, Litchfield WR, Williams GH, Hollenberg NK. Renal response to captopril reflects state of local renin system in healthy humans. Kidney Int. 1999 Aug;56(2):635-41.
99. Flemming B, Seeliger E, Wronski T, Steer K, Arenz N, Persson PB. Oxygen and renal hemodynamics in the conscious rat. J Am Soc Nephrol. 2000 Jan;11(1):18-24.
100. Franchini KG. Influence of hemodilution on the renal blood flow autoregulation during acute expansion in rats. Am J Physiol. 1999 Dec;277(6 Pt 2):R1662-74.
101. Franco M, Bobadilla NA, Suarez J, Tapia E, Sanchez L, Herrera-Acosta J. Participation of adenosine in the renal hemodynamic abnormalities of hypothyroidism. Am J Physiol. 1996 Feb;270(2 Pt 2):F254-62.

102. Futrakul N, Yenrudi S, Sensirivatana R, Watana D, Laohapaibul A, Watanapenphaibul K, Kingwatanakul P, Futrakul P, Futrakul S. Peritubular capillary flow determines tubulointerstitial disease in idiopathic nephrotic syndrome. *Ren Fail.* 2000 May;22(3):329-35.
103. Granger JP, Alberola AM, Salazar FJ, Nakamura T. Control of renal hemodynamics during intrarenal and systemic blockade of nitric oxide synthesis in conscious dogs. *J Cardiovasc Pharmacol.* 1992;20 Suppl 12:S160-2.
104. Hajj-Ali AF, Zimmerman BG. Enhanced blood pressure and renal hemodynamic effect of chronic versus acute lisinopril administration in the rabbit. *J Pharmacol Exp Ther.* 1992 Oct;263(1):158-62.
105. Hamada K. [Renal hemodynamic effect of angiotensin II type 2 receptor] *Nippon Jinzo Gakkai Shi.* 2001;43(1):28-34. Japanese.
106. Helenon O, Correas JM, Chabriaux J, Boyer JC, Melki P, Moreau JF. Renal vascular Doppler imaging: clinical benefits of power mode. *Radiographics.* 1998 Nov-Dec;18(6):1441-54; discussion 1455-7.
107. Heuser M, Seseke F, Zoller G, Gross AJ, Kugler A, Stojanovic T, Hemmerlein B, Ringert RH. Differences in cortical microcirculation in the kidneys of unilaterally congenital hydronephrotic rats. *Microvasc Res.* 2001 Sep;62(2):172-8.
108. Hvistendahl JJ, Pedersen TS, Hvistendahl GM, Djurhuus JC, Frokiaer J. Reduced renal vascular resistance in response to verapamil during graded ureter obstruction in pigs. *Urol Res.* 2001 Oct;29(5):350-8.
109. Jackson EK, Herzer WA, Mi Z, Vyas SJ, Kost CK Jr. Low-dose angiotensin II reduces urinary cyclic AMP excretion in spontaneously hypertensive, but not normotensive, rats: independence from hypertension and renal hemodynamic

effects of angiotensin.

J Pharmacol Exp Ther. 1999 Oct;291(1):115-23.

110. Jackson EK, Herzer WA. Regional vascular selectivity of angiotensin II. J Pharmacol Exp Ther. 2001 May;297(2):736-45.
111. Janssen BJ, Lukoshkova EV, Head GA. Sympathetic modulation of renal blood flow by rilmenidine and captopril: central versus peripheral effects. Am J Physiol Renal Physiol. 2001 Aug 8
112. Javle P, Yates J, Kynaston HG, Parsons KF, Jenkins SA. Hepatosplanchnic haemodynamics and renal blood flow and function in rats with liver failure. Gut. 1998 Aug;43(2):272-9.
113. Johansson M, Sorensen V, Jonsson O, Pettersson S, Volkmann R. Examination of intrarenal blood flow by Doppler ultrasound before and after extracorporeal shock wave lithotripsy for urolithiasis. Scand J Urol Nephrol. 1997 Feb;31(1):27-30.
114. Just A, Ehmke H, Wittmann U, Kirchheim HR. Role of angiotensin II in dynamic renal blood flow autoregulation of the conscious dog. J Physiol. 2002 Jan 1;538(Pt 1):167-77.
115. Khirmanov VN. [Ischemic disease of the kidneys] Ter Arkh. 2001;73(6):61-4. Russian.
116. Kiil F. Analysis of myogenic mechanisms in renal autoregulation Acta Physiol Scand. 2002 Apr;174(4):347-55.
117. Kim YK, Yoo JH, Woo JS, Jung JS, Kim BS, Kim SY. Effect of pentoxifylline on ischemic acute renal failure in rabbits. Ren Fail. 2001 Nov;23(6):757-72.
118. Kribben A, Edelstein CL, Schrier RW. Pathophysiology of acute renal failure. J Nephrol. 1999 Jul-Aug;12 Suppl 2:S142-51.

119. Lafortune M, Patriquin H, Demeule E, Trinh BC, Dufresne MP, Legault L, Raymond J. Renal arterial stenosis: slowed systole in the downstream circulation--experimental study in dogs. *Radiology*. 1992 Aug;184(2):475-8.
120. Lakhdar FR, Tong H, Wood CE. Baroreceptor and prostanoid control of fetal renal cortical blood flow and plasma renin activity. *Reprod Fertil Dev*. 2001;13(2-3):119-24.
121. Leier CV. Regional blood flow in human congestive heart failure. *Am Heart J*. 1992 Sep;124(3):726-38. Review.
122. Leonard BL, Malpas SC, Denton KM, Madden AC, Evans RG. Differential control of intrarenal blood flow during reflex increases in sympathetic nerve activity. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*. 2001 Jan;280(1):R62-8.
123. Lerman LO, Schwartz RS, Grande JP, Sheedy PF, Romero JC. Noninvasive evaluation of a novel swine model of renal artery stenosis. *J Am Soc Nephrol*. 1999 Jul;10(7):1455-65.
124. Lerman LO, Taler SJ, Textor SC, Sheedy PF 2nd, Stanson AW, Romero JC. Computed tomography-derived intrarenal blood flow in renovascular and essential hypertension. *Kidney Int*. 1996 Mar;49(3):846-54.
125. Lopau K, Hefner L, Bender G, Heidebreder E, Wanner C. Haemodynamic effects of valsartan in acute renal ischaemia/reperfusion injury. *Nephrol Dial Transplant*. 2001 Aug;16(8):1592-7.
126. Menon KV, Kamath PS. Regional and systemic hemodynamic disturbances in cirrhosis. *Clin Liver Dis*. 2001 Aug;5(3):617-27, viii. Review.

127. Mento PF, Maita ME, Wilkes BM. Renal hemodynamics in rats with myocardial infarction: selective antagonism of angiotensin receptor subtypes. *Am J Physiol*. 1996 Dec;271(6 Pt 2):H2306-12.
128. Mervaala E, Muller DN, Schmidt F, Park JK, Gross V, Bader M, Breu V, Ganten D, Haller H, Luft FC. Blood pressure-independent effects in rats with human renin and angiotensinogen genes. *Hypertension*. 2000 Feb;35(2):587-94.
129. Mizuiri S, Hemmi H, Inoue A, Takano M, Kadomatsu S, Tanimoto H, Tanegashima M, Hayashi I, Fushimi T, Hasegawa A. Renal hemodynamic changes induced by captopril and angiotensin-converting enzyme gene polymorphism. *Nephron*. 1997;75(3):310-4.
130. Navakatikyan MA, Leonard BL, Evans RG, Malpas SC. Modelling the neural control of intrarenal blood flow. *Clin Exp Pharmacol Physiol*. 2000 Aug;27(8):650-2.
131. Nelissen-Vrancken HJ, Struijker-Boudier HA, Smits JF. Renal hemodynamic effects of nonhypotensive doses of angiotensin-converting enzyme inhibitors in hypertension and heart failure rats. *J Cardiovasc Pharmacol*. 1992 Feb;19(2):163-8.
132. Nilsson AB, Adams MA, Matthews SJ, Guron GS, Sundelin B, Friberg P. Long-term reduction of renal interstitial hydrostatic pressure after neonatal renin-angiotensin system inhibition in the rat. *Nephrol Dial Transplant*. 1998 Dec;13(12):3065-73.
133. Noguchi K, Ojiri Y, Chibana T, Sakanashi M. Simultaneous measurement of renal blood flow of the outer and inner cortex by laser-Doppler flowmetry in anesthetized dogs: effect of enalapril diacid. *Arch Int Pharmacodyn Ther*. 1992 Nov-Dec;320:68-80.

134. Noris M, Azzollini N, Pezzotta A, Mister M, Benigni A, Marchetti G, Gagliardini E, Perico N, Remuzzi G. Combined treatment with mycophenolate mofetil and an angiotensin II receptor antagonist fully protects from chronic rejection in a rat model of renal allograft.  
*J Am Soc Nephrol.* 2001 Sep;12(9):1937-46.
135. O'Hara JF Jr, Hsu TH, Sprung J, Cywinski JB, Rolin HA, Novick AC. The effect of dopamine on renal function in solitary partial nephrectomy surgery.  
*J Urol.* 2002 Jan;167(1):24-8.
136. Pallone TL, Mattson DL. Role of nitric oxide in regulation of the renal medulla in normal and hypertensive kidneys.  
*Curr Opin Nephrol Hypertens.* 2002 Jan;11(1):93-8. Review.
137. Pallone TL, Silldorff EP, Turner MR. Intrarenal blood flow: microvascular anatomy and the regulation of medullary perfusion.  
*Clin Exp Pharmacol Physiol.* 1998 Jun;25(6):383-92. Review.
138. Pires SL, Barres C, Sassard J, Julien C. [Autoregulation of renal blood flow and blood pressure variability in the conscious rat]  
*Arch Mal Coeur Vaiss.* 2001 Aug;94(8):818-21. French.
139. Pires SL, Barres C, Sassard J, Julien C. Renal blood flow dynamics and arterial pressure lability in the conscious rat.  
*Hypertension.* 2001 Jul;38(1):147-52.
140. Pires SL, Julien C, Chapuis B, Sassard J, Barres C. Spontaneous renal blood flow autoregulation curves in conscious sinoaortic baroreceptor-denervated rats.  
*Am J Physiol Renal Physiol.* 2002 Jan;282(1):F51-8.
141. Razumov AN, Karpukhin IV, Kiiatkin VA, Esilevskii IuM, Ufimtseva AG. [The effect of ultra high frequency electromagnetic fields on the intrarenal blood flow and kidney morphology in pyelonephritis (experimental study)]  
*Vopr Kurortol Fizioter Lech Fiz Kult.* 2001 Mar-Apr;(2):3-8. Russian.

142. Rivolta R, Maggi A, Cazzaniga M, Castagnone D, Panzeri A, Solenghi D, Lorenzano E, di Palo FQ, Salerno F.Reduction of renal cortical blood flow assessed by Doppler in cirrhotic patients with refractory ascites. *Hepatology*. 1998 Nov;28(5):1235-40.
143. Sakarya ME, Arslan H, Unal O.The role of power Doppler sonography in the prenatal evaluation of fetal renal vasculature. *Clin Imaging*. 1999 Jan-Feb;23(1):32-4.
144. Schmidt A, Bayerle-Eder M, Pleiner H, Zeisner C, Wolzt M, Mayer G, Schmetterer L.The renal and systemic hemodynamic effects of a nitric oxide-synthase inhibitor are reversed by a selective endothelin(a) receptor antagonist in men. *Nitric Oxide*. 2001 Aug;5(4):370-6.
145. Scholbach TM.Changes of renal flow volume in the hemolytic-uremic syndrome—color Doppler sonographic investigations. *Pediatr Nephrol*. 2001 Aug;16(8):644-7.
146. Sehgal CM, Arger PH, Silver AC, Patton JA, Saunders HM, Bhattacharyya A, Bell CP.Renal blood flow changes induced with endothelin-1 and fenoldopam mesylate at quantitative Doppler US: initial results in a canine study. *Radiology*. 2001 May;219(2):419-26.
147. Smedley G, Yip KP, Wagner A, Dubovitsky S, Marsh DJ.A laser Doppler instrument for in vivo measurements of blood flow in single renal arterioles. *IEEE Trans Biomed Eng*. 1993 Mar;40(3):290-7.
148. Suehiro K, Shimizu J, Yi GH, Gu A, Wang J, Keren G, Burkhoff D.Selective renal vasodilation and active renal artery perfusion improve renal function in dogs with acute heart failure. .Amelioration of post-ischaemic renal injury by contralateral uninephrectomy:

a role of endothelin-1.

Nephrol Dial Transplant. 2001 Aug;16(8):1570-6.

149. Sunn N, Woodman OL, Bell C. Involvement of dopamine in control of renal blood flow.

J Auton Nerv Syst. 1992 Nov;41(1-2):113-20.

150. Tornel J, Madrid MI, Garcia-Salom M, Wirth KJ, Fenoy FJ. Role of kinins in the control of renal papillary blood flow, pressure natriuresis, and arterial pressure. Circ Res. 2000 Mar 17;86(5):589-95.

151. Ullman J, Eriksson S, Rundgren M. Effects of losartan, prazosin and a vasopressin receptor antagonist on renal and femoral blood flow in conscious sheep.

Acta Physiol Scand. 2001 Jan;171(1):99-104.

152. van der Hulst VP, van Baalen J, Kool LS, van Bockel JH, van Erkel AR, Ilgun J, Pattynama PM. Renal artery stenosis: endovascular flow wire study for validation of Doppler US.

Radiology. 1996 Jul;200(1):165-8.

153. Verbeke M, Van de Voorde J, de Ridder L, Lameire N. Influence of ketanserin on experimental loss of renal blood flow autoregulation. Kidney Int Suppl. 1998 Sep;67:S238-41. Review.

154. Yip KP, Holstein-Rathlou NH, Marsh DJ. Chaos in blood flow control in genetic and renovascular hypertensive rats.

Am J Physiol. 1991 Sep;261(3 Pt 2):F400-8.

155. Yue W, Kimura S, Fujisawa Y, Tian R, Li F, Rahman M, Nishiyama A, Fukui T, Abe Y. Benidipine dilates both pre- and post-glomerular arterioles in the canine kidney.

Hypertens Res. 2001 Jul;24(4):429-36.

156. Renal intrapelvic pressure during percutaneous nephrolithotomy and its correlation with the development of postoperative fever.  
J Urol. 2002 Oct;168(4 Pt 1):1348-51.
157. Johnson JR, Delavari P.  
Concurrent fecal colonization with extraintestinal pathogenic *Escherichia coli* in a homosexual man with recurrent urinary tract infection and in his male sex partner.  
Clin Infect Dis. 2002 Sep 15;35(6):E65-8.
156. Wehling M.  
Meta-analysis of flecainide safety in patients with supraventricular arrhythmias.  
Arzneimittelforschung. 2002;52(7):507-14.
157. Nguyen HC, Tan YH, Wong MY.  
Percutaneous nephrolithotomy in the management of complex upper urinary tract calculi: the Singapore General Hospital experience.  
Ann Acad Med Singapore. 2002 Jul;31(4):516-9.
158. Tsugawa K, Koyanagi N, Hashizume M, Ayukawa K, Wada H, Tomikawai M, Sugimachi K.  
New insight for management of blunt splenic trauma: significant differences between young and elderly.  
Hepatogastroenterology. 2002 Jul-Aug;49(46):1144-9.
159. Huang YS, Wang SM, Liu CC, Yang YJ.  
Invasive *Escherichia coli* infection in infancy: clinical manifestation, outcome, and antimicrobial susceptibility.
160. J Microbiol Immunol Infect. 2002 Jun;35(2):103-8.  
Tsugawa K, Koyanagi N, Hashizume M, Ayukawa K, Wada H, Tomikawa M, Ueyama T, Sugimachi K.

Anatomic resection for severe blunt liver trauma in 100 patients: significant differences between young and elderly.

161. World J Surg. 2002 May;26(5):544-9; discussion 549.

Jeng HS, Wu WJ, Tsai HN, Chou YH, Huang CH.

A rare and lethal complication of external collecting device for neuropathic voiding dysfunction--a case report.

162. Kaohsiung J Med Sci. 2002 Feb;18(2):99-101.

Bingen-Bidois M, Clermont O, Bonacorsi S, Terki M, Brahim N, Loukil C, Barraud D, Bingen E.

Phylogenetic analysis and prevalence of urosepsis strains of Escherichia coli bearing pathogenicity island-like domains.

Infect Immun. 2002 Jun;70(6):3216-26.

163. Wilson TS, Lemack GE, Dmochowski RR.

UroLume stents: lessons learned.

J Urol. 2002 Jun;167(6):2477-80.

164. Holzheimer RG.

Antibiotic induced endotoxin release and clinical sepsis: a review.

J Chemother. 2001 Nov;13 Spec No 1(1):: 11936361 [PubMed - indexed for MEDLINE]

165. Pugh KJ, Jureidini SB, Ream R, Syamasundar RP, Dossier J.

Successful thrombolytic therapy of pulmonary embolism associated with urosepsis in an infant.

Pediatr Cardiol. 2002 Jan-Feb;23(1):77-9.

166. Rondeau E.

Release of urokinase plasminogen activator receptor during urosepsis and endotoxemia.

Kidney Int. 2002 Jan;61(1):353. No abstract available.

167. Naber KG, Bergman B, Bishop MC, Bjerklund-Johansen TE, Botto H, Lobel B, Jinenez Cruz F, Selvaggi FP.  
EAU guidelines for the management of urinary and male genital tract infections.  
Urinary Tract Infection (UTI) Working Group of the Health Care Office (HCO) of  
the European Association of Urology (EAU).  
Eur Urol. 2001 Nov;40(5):576-88.
168. Wammack R, Djavan B, Remzi M, Susani M, Marberger M.  
Morbidity of transrectal ultrasound-guided prostate needle biopsy in patients  
receiving immunosuppression.  
Urology. 2001 Dec;58(6):1004-7.
169. Usenko LV, Garmish OS, Zabashnyi SI, Stadnichuk GN, Ovchinnikova LIu,  
Biriukov VV.  
[Application of clexane in urosepsis: necessity or the issue of fashion]  
Klin Khir. 2001 Jun;(6):54-7. Russian.
170. Theunissen P, Fickers M, Goei R.  
Primary large cell neuroendocrine carcinoma of the presacral region.  
J Clin Pathol. 2001 Nov;54(11):880-2. Review.
171. Iczkowski KA, Shanks JH, Gadaleanu V, Cheng L, Jones EC, Neumann R,  
Nascimento AG, Bostwick DG.  
Inflammatory pseudotumor and sarcoma of urinary bladder: differential diagnosis  
and outcome in thirty-eight spindle cell neoplasms.  
Mod Pathol. 2001 Oct;14(10):1043-51.
172. Bais JM, Schilthuis MS, Slors JF, Lammes FB.  
Intestinal obstruction in patients with advanced ovarian cancer.  
Int J Gynecol Cancer. 1995 Sep;5(5):346-350.
173. Worley G, Wiener JS, George TM, Fuchs HE, Mackey JF, Fitch RD, Oldham  
KT.

Acute abdominal symptoms and signs in children and young adults with spina bifida: ten years' experience.

J Pediatr Surg. 2001 Sep;36(9):1381-6.

174. Farley MM.

Group B streptococcal disease in nonpregnant adults.

Clin Infect Dis. 2001 Aug 15;33(4):556-61.

175. Jantunen ME, Saxen H, Lukinmaa S, Ala-Houhala M, Siitonen A.

Genomic identity of pyelonephritogenic *Escherichia coli* isolated from blood, urine and faeces of children with urosepsis.

J Med Microbiol. 2001 Jul;50(7):650-2.

176. Ushida H, Koizumi S, Johnin K, Katoh K, Okada Y.

[Experience of direct hemoperfusion using polymyxin B-immobilized fiber on patients with endotoxin shock from urosepsis]

Hinyokika Kyo. 2001 May;47(5):329-31. Japanese.

177. Amano T, Fukuda M, Imao T, Takemae K.

[A case of septic shock due to ileal conduit obstruction]

Hinyokika Kyo. 2001 Apr;47(4):285-8. Japanese.

178. Florquin S, van den Berg JG, Olszyna DP, Claessen N, Opal SM, Weening JJ, van der Poll T.

Release of urokinase plasminogen activator receptor during urosepsis and endotoxemia.

Kidney Int. 2001 Jun;59(6):2054-61.

179. Yip SK, Ang BS, Tan J.

Clinics in diagnostic imaging (57). Melioidotic prostatic abscess.

Singapore Med J. 2001 Jan;42(1):041-3.

180. Maki DG, Tambyah PA.

Engineering out the risk for infection with urinary catheters.

Emerg Infect Dis. 2001 Mar-Apr;7(2):342-7. Review

181. Clermont O, Bonacorsi S, Bingen E.

The Yersinia high-pathogenicity island is highly predominant in virulence-associated phylogenetic groups of Escherichia coli.

FEMS Microbiol Lett. 2001 Mar 15;196(2):153-7.

182. Yuasa J, Naya Y, Tanaka M, Amakasu M, Yamaguchi K.

[Clinical experiences of endotoxin removal columns in septic shock due to urosepsis: report of three cases]

Hinyokika Kyo. 2000 Nov;46(11):819-22.

183. Ferrer FA, Herndon CD, McKenna PH.

Citrobacter diversus urosepsis and cerebral abscess in a child with antenatal hydronephrosis.

Urology. 1999 Dec;54(6):1097.

Wagenlehner FM, Naber KG.

Hospital-acquired urinary tract infections.

J Hosp Infect. 2000 Nov;46(3):171-81

184. Silen A, Rizvi SS, Letocha H, Lennernas B, Wiklund B.

Evaluation of the UBC test in the urine of healthy individuals, patients with benign disorders and urinary bladder cancer.

Oncol Rep. 2000 Nov-Dec;7(6):1269-74

185. Melekos MD, Naber KG.