

КОРТИЗОЛ И АЛЬДОСТЕРОН – ФАКТОРЫ РИСКА МОЧЕКАМЕННОЙ БОЛЕЗНИ

*В. В. ИВАЩЕНКО¹, И. В. ЧЕРНЫШЕВ¹, В. И. КИРПАТОВСКИЙ², А. В. КАЗАЧЕНКО²,
 А. А. КАЛАБЕКОВ², М. В. ГРЕБЕНКИН², С. А. ГОЛОВАНОВ², В. В. ДРОЖЖЕВА²*

¹ФГБУ «Объединенная больница с поликлиникой» Управления делами
 Президента Российской Федерации, Москва

²НИИ урологии и интервенционной радиологии им. Н.А. Лопаткина –
 филиал ФГБУ «НМИРЦ» Минздрава России, Москва

Сведения об авторах:

Иващенко Владимир Васильевич – ФГБУ «Объединенная больница с поликлиникой» Управления делами Президента Российской Федерации, Доктор медицинских наук. Заведующий кабинетом экстракорпоральных методов очищения крови; 79031293731@yandex.ru

Чернышев Игорь Владиславович – ФГБУ «Объединенная больница с поликлиникой» Управления делами Президента Российской Федерации, Доктор медицинских наук, профессор. Заведующий урологическим отделением; igorchiv@mail.ru

Кирпатовский Владимир Игоревич – НИИ урологии и интервенционной радиологии им. Н.А. Лопаткина – Филиал ФГБУ «НМИРЦ» Минздрава России, Доктор медицинских наук, профессор. Заведующий лабораторией экспериментального моделирования урологических заболеваний; vladkirp@yandex.ru

Казаченко Александр Викторович – НИИ урологии и интервенционной радиологии им. Н.А. Лопаткина – Филиал ФГБУ «НМИРЦ» Минздрава России, Заместитель директора по лечебной работе. avknii@mail.ru

Калабеков Ахмат Аварьевич – НИИ урологии и интервенционной радиологии им. Н.А. Лопаткина – Филиал ФГБУ «НМИРЦ» Минздрава России, kalabekov.ahmat@yandex.ru

Гребенкин Максим Владимирович – НИИ урологии и интервенционной радиологии им. Н.А. Лопаткина – Филиал ФГБУ «НМИРЦ» Минздрава России, Врач-ординатор Mv.grebenkin@gmail.com

Голованов Сергей Алексеевич – НИИ урологии и интервенционной радиологии им. Н.А. Лопаткина – Филиал ФГБУ «НМИРЦ» Минздрава России, Доктор медицинских наук. Заведующий научно-лабораторным отделом. sergeyGol124@mail.

Дрожжева Вера Васильевна – НИИ урологии и интервенционной радиологии им. Н.А. Лопаткина – Филиал ФГБУ «НМИРЦ» Минздрава России, Старший научный сотрудник научно-лабораторного отдела. vivoscom@yandex.ru

Статья посвящена изучению функциональных и эндокрино-метаболических корреляционных зависимостей в ответ на парентеральное введение физиологического раствора и 0,06% раствора гипохлорита натрия в эксперименте на крысах. Исследование выполнили на 35 белых беспородных крысах массой 249-450 грамм. Группу интактных животных составили 5 крыс, их не подвергали никаким воздействиям. Контрольную группу составили 15 крыс, им внутривенно в течение 4 дней вводили 1,5 мл 0,9% раствора хлорида натрия. Экспериментальную группу составили 15 крыс, им внутривенно в течение 4 дней вводили 1,5 мл 0,06% (2,2-2,5 мг/кг/сутки) раствора ГН.

Экспериментальные исследования показали, что в контрольной и исследуемой группах протекали два отличных друг от друга по метаболической направленности процесса: нормальный метаболизм в контрольной группе и гипокатаболический метаболизм в исследуемой группе. Векторная направленность в группах сравнения наблюдалась лишь при анализе изменения концентрации ПТГ. Снижение уровня кортизола и альдостерона в крови у животных исследуемой группы сопровождалось проявлением сильной прямой достоверной корреляционной зависимостью в отношении экскретируемой фракции мочевой кислоты, экскретируемой фракции магния и концентрации мочевой кислоты в моче, умеренной прямой зависимостью в отношении экскретируемой фракции кальция и концентрации кальция в моче, слабой прямой зависимостью в отношении экскретируемой фракции фосфора и концентрации фосфора в моче. Изучение роли кортизола и альдостерона как внепочечных факторов риска формирования мочевых камней может внести вклад в понимание патогенеза нефролитиаза и разработку новых методов профилактики и метафилактики мочекаменной болезни.

Ключевые слова: гипохлорит натрия; мочекаменная болезнь; нефролитиаз; метафилактика; кортизол; альдостерон.

Согласно положениям теории физиологии функциональных систем П.К. Анохина показатели гомеостаза организма поддерживаются в диапазоне оптимальных значений благодаря постоянной работе совокупности функциональных систем, выстроенных друг по отношению к другу в иерархическом порядке [1–3]. Наверху иерархической пирамиды располагается наиболее важная для организма, доминирующая функциональная система, в результате работы которой устраняется главная угроза, наиболее значимое нарушение гомеостаза. При этом организм работает как единое целое. Функциональная система состоит из аппарата управления - центральной нервной систе-

мы (ЦНС), метаболизма, эндокринного аппарата, внутренних органов и поведения индивида (рис. 1).

По-видимому, многие нарушения кальциевого, оксального, уратного, фосфатного, цитратного метаболизма могут являться следствием протекающих в организме системных процессов, связанных с чрезмерной стрессовой нагрузкой, с избыточным адренергическим эффектом, гиперкатаболизмом и увеличением уровня гормонов коры надпочечников, кортизола и альдостерона [4]. Этим, в какой-то мере, можно объяснить полиэтиологичность и многогранность мультифакториального патогенеза мочекаменной болезни (МКБ) [5]. В ус-

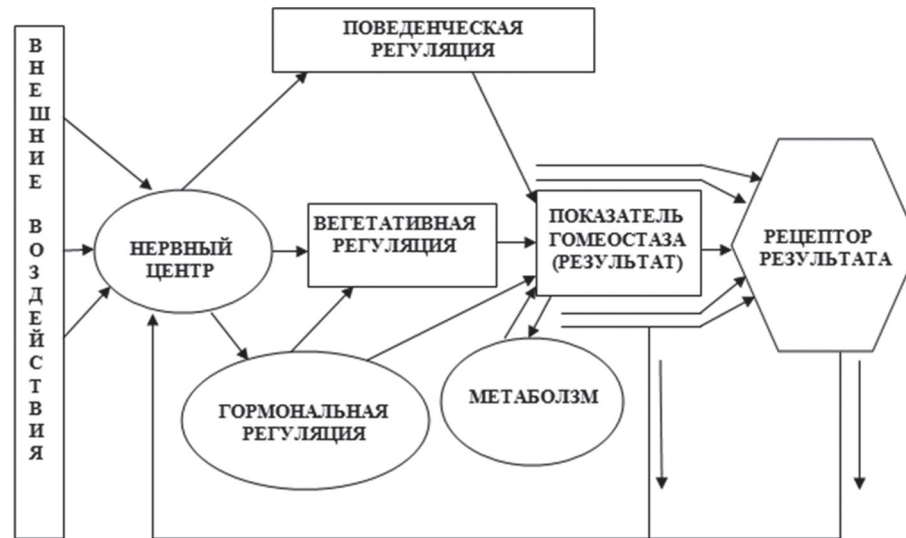


Рис. 1. Общая схема функциональной системы по П.К. Анохину

ловиях преобладания внепочечных этиологических факторов развития уrolитиаза предупреждение стрессорных и ишемических повреждений органов становится актуальной задачей. Антистрессорным действием и репаративно-анаболическим вектором метаболизма характеризуется работа функциональной системы увеличения мощности антиоксидантной защиты организма, активированная до уровня доминирующей функциональной системы с помощью 0,06% раствора гипохлорита натрия (ГН) [6]. Таким образом, применение антистрессорного, антигипоксического, адаптогенного эффекта 0,06% раствора гипохлорита натрия может повысить эффективность профилактики и метафилактики мочекаменной болезни.

Целью исследования являлось изучение функциональных и эндокрино-метаболических корреляционных зависимостей в условиях напряженной работы доминирующих функциональных систем: функциональной системы, ответственной за сохранение постоянства осмотического равновесия и количества натрия и хлора, и функциональной системы, ответственной за антиоксидантный гомеостаз, в эксперименте на крысах, - оценив последствия работы этих функциональных систем и их патогенетическое значение в отношении риска развития МКБ.

Материалы и методы

Экспериментальное исследование выполнили на 35 белых беспородных крысах массой 250-450 грамм. Группу интактных животных составили 5 крыс, их не подвергали никаким воздействиям. Контрольную группу составили 15 крыс – группа №1, им внутрибрюшинно в течение 4 дней вводили 1,5 мл 0,9% раствора хлорида натрия. Экспериментальную группу составили 15 крыс – группа №2, им внутрибрюшинно в течение 4 дней вводили 1,5 мл 0,06% (2,2-2,5 мг/кг/сутки) раствора ГН. На 4-е сутки эксперимента крыс помещали в обменные клетки и собирали мочу в течение 24 часов. Животных контрольной и экспериментальной групп выводили из эксперимента на 5-е,

8-е и 11-е сутки наблюдения. Определяли суточный диурез, массу животного, брали кровь пункционно из нижней полой вены. Кровь центрифугировали, отделяли сыворотку крови. Биохимические исследования крови и мочи проводили на биохимическом анализаторе «ADVIA 1200» (Германия). Изучали динамику показателей: суточный и минутный диурез, осмолярность крови и мочи, клиренс креатинина, клиренс осмолярности и концентрационный коэффициент, клиренс осмотически свободной воды, экскретируемая фракция натрия (EFNa), калия (EFK), кальция (EFCa), фосфора (EFP), магния (EFMg), хлора (EFCl), мочевой кислоты (EFМочевой кислоты). С целью получения объективной оценки изучаемых параметров величину клиренса креатинина, клиренса осмолярности и клиренса воды делили на единицу массы животного. Во всех группах животных изучали уровень гормонов в крови: адренокортикотропный гормон (АКТГ), паратиреоидный гормон (ПТГ), кортизол, альдостерон.

Раствор ГН готовили с помощью аппарата «ДЭО-01-Медек» на основе стерильного физиологического раствора в электрохимической камере согласно методическим рекомендациям по применению ГН и положениям технической документации [7].

Корреляционные матрицы строили в модуле быстрые основные статистики с расчетом коэффициентов линейной корреляции Пирсона и вычислением корреляционной достоверности данных. Направление линейной корреляционной связи определяли знаком коэффициента корреляции r : для «прямой», положительной связи $r > 0$, для «обратной», отрицательной связи $r < 0$. Тесноту (силу) линейной связи между величинами определяли по абсолютной величине (модулю) коэффициента корреляции $|r|$ [8]:

$|r| = 1$ – величины связаны линейной функциональной зависимостью;

$0,95 \leq |r| < 1$ – связь очень сильная, практически функциональная;

$0,75 \leq |r| < 0,95$ – связь тесная (сильная);

$0,5 \leq |r| < 0,75$ – связь средняя (умеренная);

$0,2 \leq |r| < 0,5$ – связь слабая;

$0 \leq |r| < 0,2$ – практически нет связи.

Расчеты производили на персональном компьютере, используя программу «Статистика б».

Эксперимент проводился в соответствии с «Международными рекомендациями по проведению биомедицинских исследований с использованием животных» принятыми Международным Советом Научных Обществ (СИОМС) в 1985 году, со статьей XI Хельсинской декларации Всемирной медицинской ассоциации (1964 год) и правилами лабораторной практики в РФ (приказ МЗ РФ от 19.06.2003 № 267). Крысы содержались в

условиях вивария, имели свободный доступ к пище и воде за исключением времени эксперимента.

Результаты

Фильтрационно-реабсорбционные и эндокрино-метаболические корреляционные зависимости у крыс контрольной группы представлены в таблицах 1 и 2.

Последствия нагрузки натрием и хлором характеризовались сильной отрицательной зависимостью между клиренсом креатинина и экскретируемой фракцией натрия и умеренной отрицательной связью клиренса креатинина и концентрацией калия в моче. Сильная прямая связь была выявлена между осмолярностью крови, диурезом и концентрацией натрия в

Таблица 1

Фильтрационно-реабсорбционные корреляционные связи в контрольной группе

Показатели	Клиренс креат/кг	Осмолярность крови	Осмолярность мочи	Концентрационный коэфф.	Клиренс осмолярности	Клиренс воды	EFNa, %	EFCa, %	EFP, %	EFMg, %	EFK, %	EF моч.к., %
EFNa, %	-0,81*	0,73*	-0,42	-0,43	0,61	-0,30	1,00	0,44	-0,40	-0,27	0,70*	-0,23
EFCa, %	-0,58	-0,03	0,45	0,46	0,25	-0,26	0,44	1,00	0,21	0,57	0,49	0,10
EF моч.к., %	0,32	-0,13	0,52	0,52	0,43	-0,62	-0,23	0,10	0,59	0,76*	0,32	1,00
ЕFP, %	0,20	-0,35	0,49	0,49	-0,09	-0,10	-0,40	0,21	1,00	0,69*	-0,10	0,59
Na мочи/креат. мочи	-0,30	0,81*	-0,59	-0,60	0,47	-0,22	0,66	-0,19	-0,46	-0,55	0,38	-0,26
Ca мочи/креат. мочи	-0,47	-0,09	0,58	0,59	0,27	-0,34	0,35	0,98**,**	0,25	0,67*	0,45	0,21
P мочи/креат. мочи	0,28	-0,38	0,47	0,47	-0,22	0,02	-0,50	0,16	0,97**,**	0,62	-0,23	0,46
Моч. к. мочи /креат. мочи	0,31	-0,20	0,81*	0,80*	0,38	-0,64	-0,25	0,48	0,67*	0,95**,**	0,25	0,79*
Диурез, л	-0,60	0,88*	-0,76*	-0,77*	0,55	-0,16	0,84*	0,03	-0,40	-0,46	0,46	-0,22
Клиренс кр./кг, мл/мин./кг	1,00	-0,27	0,35	0,34	-0,12	-0,15	-0,81*	-0,58	0,20	0,17	-0,46	0,32
Осмолярность мочи, мосмоль/л	0,35	-0,57	1,00	1,00**,**	0,03	-0,40	-0,42	0,45	0,49	0,82*	0,04	0,52
Осмолярность крови, мосмоль/л	-0,27	1,00	-0,57	-0,59	0,73*	-0,43	0,73*	-0,03	-0,35	-0,36	0,46	-0,13
Концентрационный коэффициент	0,34	-0,59	1,00**,**	1,00	0,01	-0,39	-0,43	0,46	0,49	0,83*	0,03	0,52
Клиренс осмолярности, мл/мин.	-0,12	0,73*	0,03	0,01	1,00	-0,91**,**	0,61	0,25	-0,09	0,20	0,75*	0,43
Клиренс воды, мл/мин.	-0,15	-0,43	-0,40	-0,39	-0,91**,**	1,00	-0,30	-0,26	-0,10	-0,46	-0,65	-0,62
Альдостерон, пг/мл	-0,07	0,05	-0,15	-0,15	0,26	-0,19	0,07	-0,01	0,02	0,20	0,43	0,55
K мочи/креат. мочи	-0,68*	0,50	0,09	0,09	0,69*	-0,57	0,84*	0,70*	-0,05	0,20	0,77*	0,11
EFK, %	-0,46	0,46	0,04	0,03	0,75*	-0,65	0,70*	0,49	-0,10	0,16	1,00	0,32
ПТГ, пг/мл	-0,33	-0,47	0,45	0,46	-0,36	0,25	-0,07	0,72*	0,56	0,48	0,06	-0,02
АКТГ, пг/мл	-0,52	0,32	0,13	0,13	0,33	-0,27	0,61	0,70*	-0,12	0,12	0,64	-0,15
Кортизол, нмоль/л	0,13	0,06	0,08	0,08	-0,09	0,10	-0,15	0,21	-0,09	0,25	-0,41	-0,14
Mg мочи/креат. мочи	0,12	-0,37	0,80*	0,81*	0,11	-0,35	-0,26	0,65	0,65	0,98**,**	0,07	0,61
EFMg, %	0,17	-0,36	0,82*	0,83*	0,20	-0,46	-0,27	0,57	0,69*	1,00	0,16	0,76*

* - коэффициенты корреляции статистически достоверны с уровнем $p < 0,05$;

** - коэффициенты корреляции статистически достоверны с уровнем $p < 0,001$

Таблица 2

Эндокрино-метаболические корреляционные связи в контрольной группе

Показатели	Диурез, л	АКТГ, пг/мл	Кортизол, нмоль/л	Альдостерон, пг/мл	ПТГ, пг/мл	Na мочи/кр. мочи	Ca мочи/кр. мочи	P мочи/кр.мочи	Mg мочи/кр. мочи	K мочи/кр. мочи	Моч. к. мочи /кр. мочи
EFNa, %	0,84*	0,61	-0,15	0,07	-0,07	0,66	0,35	-0,50	-0,26	0,84*	-0,25
EFCa, %	0,03	0,70*	0,21	-0,01	0,72*	-0,19	0,98*,**	0,16	0,65	0,70*	0,48
EF моч.к., %	-0,22	-0,15	-0,14	0,55	-0,02	-0,26	0,21	0,46	0,61	0,11	0,79*
EFR, %	-0,40	-0,12	-0,09	0,02	0,56	-0,46	0,25	0,97*,**	0,65	-0,05	0,67*
Na мочи/креат. мочи	0,73*	0,43	-0,19	-0,12	-0,49	1,00	-0,22	-0,45	-0,59	0,46	-0,49
Ca мочи/креат. мочи	-0,08	0,67*	0,25	-0,05	0,68*	-0,22	1,00	0,19	0,74*	0,68*	0,58
P мочи/креат. мочи	-0,46	-0,09	0,00	-0,09	0,59	-0,45	0,19	1,00	0,61	-0,17	0,60
Моч. к. мочи /кр. мочи	-0,40	0,08	0,17	0,19	0,36	-0,49	0,58	0,60	0,90*,**	0,20	1,00
Диурез, л	1,00	0,25	-0,03	0,23	-0,36	0,73*	-0,08	-0,46	-0,46	0,50	-0,40
Клиренс кр./кг, мл/мин./кг	-0,60	-0,52	0,13	-0,07	-0,33	-0,30	-0,47	0,28	0,12	-0,68*	0,31
Осмолярность мочи, мосмоль/л	-0,76*	0,13	0,08	-0,15	0,45	-0,59	0,58	0,47	0,80*	0,09	0,81*
Осмолярность крови, мосмоль/л	0,88*	0,32	0,06	0,05	-0,47	0,81*	-0,09	-0,38	-0,37	0,50	-0,20
Концентрационный коэффициент	-0,77*	0,13	0,08	-0,15	0,46	-0,60	0,59	0,47	0,81*	0,09	0,80*
Клиренс осмолярности, мл/мин.	0,55	0,33	-0,09	0,26	-0,36	0,47	0,27	-0,22	0,11	0,69*	0,38
Клиренс воды, мл/мин.	-0,16	-0,27	0,10	-0,19	0,25	-0,22	-0,34	0,02	-0,35	-0,57	-0,64
Альдостерон, пг/мл	0,23	-0,16	-0,14	1,00	-0,14	-0,12	-0,05	-0,09	0,09	-0,05	0,19
K мочи/креат. мочи	0,50	0,74*	-0,17	-0,05	0,17	0,46	0,68*	-0,17	0,18	1,00	0,20
EFK, %	0,46	0,64	-0,41	0,43	0,06	0,38	0,45	-0,23	0,07	0,77*	0,25
ПТГ, пг/мл	-0,36	0,43	0,06	-0,14	1,00	-0,49	0,68*	0,59	0,58	0,17	0,36
АКТГ, пг/мл	0,25	1,00	0,00	-0,16	0,43	0,43	0,67*	-0,09	0,16	0,74*	0,08
Кортизол, нмоль/л	-0,03	0,00	1,00	-0,14	0,06	-0,19	0,25	0,00	0,40	-0,17	0,17
Mg мочи/креат. мочи	-0,46	0,16	0,40	0,09	0,58	-0,59	0,74*	0,61	1,00	0,18	0,90*,**
EFMg, %	-0,46	0,12	0,25	0,20	0,48	-0,55	0,67*	0,62	0,98*,**	0,20	0,95*,**

* - коэффициенты корреляции статистически достоверны с уровнем $p < 0,05$;

** - коэффициенты корреляции статистически достоверны с уровнем $p < 0,001$

моче, умеренная прямая зависимость наблюдалась между осмолярностью крови и экскретируемой фракцией натрия, между экскретируемой фракцией натрия и клиренсом осмолярности. Экскретируемая фракция кальция имела очень сильную, практически функциональную связь с величиной отношения концентрации кальция в моче и креатинина мочи, отмечалась умеренная положительная связь с концентрацией калия в моче, уровнем ПТГ и АКТГ. Экскретируемая фракция фосфора была сильно связана с величиной отношения концентрации фосфора в моче к креатинину мочи, имелась умеренная положительная корреляционная связь с уровнем мочевого кислоты и магния в моче. Экскретируемая фракция мочевого кислоты имела тесную положительную связь с величиной отношения уровня мочевого кислоты в моче к креатинину мочи и с экскретируемой фракцией магния мочи.

Анализ корреляционных эндокрино-метаболических связей в контрольной группе животных показал умеренную связь между АКТГ и экскретируемой фракцией кальция и калия. Анализ динамики уровня кортизола не показал сильных и умеренных корреляционных зависимостей, однако средняя величина кортизола в контрольной группе на 8-е и 11-е сутки контроля была выше, чем в группе интактных крыс (таблица 5). Выявили умеренную положительную корреляционную зависимость между альдостероном и экскретируемой фракцией мочевого кислоты. Уровень паратиреоидного гормона был положительно умеренно связан с экскретируемой фракцией кальция и фосфора, достоверно прямо связан с величиной отношения уровня кальция мочи и креатинина мочи, слабо положительно связан с АКТГ и экскретируемой фракцией магния.

Фильтрационно-реабсорбционные и эндокрино-метаболические корреляционные зависимости у крыс исследуемой группы представлены в таблицах 3 и 4.

По сравнению с результатами исследования в контрольной группе в исследуемой группе наблюдалось изменение как силы, так и направленности корреляционных функциональных связей. Связь между клиренсом креатинина и экскретируемой фракцией кальция была положительной, а по отношению к экс-

кретируемой фракции фосфора – отрицательной. Изменяется характер связи клиренса креатинина с осмолярностью мочи, с концентрационным коэффициентом, усиливается отрицательная связь клиренса креатинина и клиренса осмотически свободной воды. Между осмолярностью крови и диурезом практически нет связи. Между экскретируемой фракцией натрия и концентрацией натрия в моче наблюдалась прямая сильная зависимость, такая же как и в контрольной группе, умеренная

Таблица 3

Фильтрационно-реабсорбционные корреляционные связи в исследуемой группе

Показатели	Клиренс креат./кг	Осмолярность крови	Осмолярность мочи	Концентрационный коэфф.	Клиренс осмолярности	Клиренс воды	EFNa, %	EFCa, %	EFp, %	EFMg, %	EFK, %	EF моч.к., %
EFNa, %	0,08	0,22	0,67*	0,70*	0,59	-0,68*	1,00	0,05	-0,09	-0,34	0,53	-0,36
EFCa, %	0,40	0,32	-0,07	-0,04	0,16	-0,14	0,05	1,00	0,35	0,60	-0,02	0,43
EF моч.к., %	0,29	0,25	-0,14	-0,10	0,14	-0,10	-0,36	0,43	0,49	0,90*	-0,20	1,00
EFp, %	-0,36	0,08	0,38	0,41	-0,26	0,18	-0,09	0,35	1,00	0,28	0,19	0,49
Na мочи/креат. мочи	0,21	0,29	0,59	0,64	0,63	-0,70*	0,97*,**	0,18	-0,06	-0,26	0,46	-0,25
Ca мочи/креат. мочи	0,12	0,65	-0,08	-0,08	0,25	-0,21	-0,19	0,27	-0,12	0,67*	0,31	0,49
P мочи/креат. мочи	-0,34	0,14	0,41	0,44	-0,26	0,17	-0,03	0,37	0,99*,**	0,23	0,17	0,47
Моч. к. мочи /кр. мочи	0,33	0,39	-0,03	0,03	0,29	-0,26	-0,18	0,48	0,48	0,87*	-0,03	0,97*,**
Диурез, л	0,82*	-0,06	-0,83*	-0,77*	0,33	-0,13	-0,31	0,23	-0,36	0,45	-0,59	0,36
Клиренс кр./кг, мл/мин/кг	1,00	-0,19	-0,56	-0,45	0,67*	-0,53	0,08	0,40	-0,36	0,42	-0,44	0,29
Осмолярность мочи, мосмоль/л	-0,56	0,38	1,00	0,97*,**	0,09	-0,29	0,67*	-0,07	0,38	-0,26	0,74*	-0,14
Осмолярность крови, мосмоль/л	-0,19	1,00	0,38	0,27	0,00	-0,03	0,22	0,32	0,08	0,27	0,37	0,25
Концентрационный коэффициент	-0,45	0,27	0,97*,**	1,00	0,25	-0,44	0,70*	-0,04	0,41	-0,21	0,79*	-0,10
Клиренс осмолярности, мл/мин.	0,67*	0,00	0,09	0,25	1,00	-0,98*,**	0,59	0,16	-0,26	0,24	0,30	0,14
Клиренс воды, мл/мин.	-0,53	-0,03	-0,29	-0,44	-0,98*,**	1,00	-0,68*	-0,14	0,18	-0,18	-0,44	-0,10
Альдостерон, пг/мл	0,59	0,07	-0,38	-0,30	0,33	-0,24	-0,27	0,54	0,30	0,91*,**	-0,30	0,87*
K мочи/креат. мочи	-0,30	0,59	0,75*	0,79*	0,31	-0,43	0,62	0,21	0,29	-0,11	0,87*	-0,09
EFK, %	-0,44	0,37	0,74*	0,79*	0,30	-0,44	0,53	-0,02	0,19	-0,13	1,00	-0,20
ПТГ, пг/мл	-0,04	-0,78*	-0,39	-0,29	-0,11	0,13	-0,50	-0,40	-0,12	-0,18	-0,10	-0,20
АКТГ, пг/мл	-0,15	-0,78*	-0,22	-0,14	-0,31	0,29	-0,39	-0,01	0,38	-0,07	-0,13	-0,10
Кортизол, нмоль/л	0,51	0,20	-0,28	-0,21	0,32	-0,24	-0,28	0,56	0,32	0,97*,**	-0,21	0,93*
Mg мочи/креат. мочи	-0,16	0,52	0,13	0,11	0,18	-0,19	0,03	-0,19	-0,47	-0,02	0,51	-0,16
EFMg, %	0,42	0,27	-0,26	-0,21	0,24	-0,18	-0,34	0,60	0,28	1,00	-0,13	0,90*

* - коэффициенты корреляции статистически достоверны с уровнем $p < 0,05$;

** - коэффициенты корреляции статистически достоверны с уровнем $p < 0,001$

Таблица 4

Эндокрино-метаболические корреляционные связи в исследуемой группе

Показатели	Диурез, л	АКТГ, пг/мл	Кортизол, нмоль/л	Альдостерон, пг/мл	ПТГ, пг/мл	Na мочи/кр. мочи	Ca мочи/кр. мочи	P мочи/кр. мочи	Mg мочи/кр. мочи	K мочи/кр. мочи	Моч. к. мочи /кр. мочи
EFNa, %	-0,31	-0,39	-0,28	-0,27	-0,50	0,97*,**	-0,19	-0,03	0,03	0,62	-0,18
EFCa, %	0,23	-0,01	0,56	0,54	-0,40	0,18	0,27	0,37	-0,19	0,21	0,48
EF моч.к., %	0,36	-0,10	0,93*,**	0,87*	-0,20	-0,25	0,49	0,47	-0,16	-0,09	0,97*,**
ЕFP, %	-0,36	0,38	0,32	0,30	-0,12	-0,06	-0,12	0,99*,**	-0,47	0,29	0,48
Na мочи/креат. мочи	-0,18	-0,47	-0,19	-0,18	-0,55	1,00	-0,14	0,03	0,05	0,66	-0,05
Ca мочи/креат. мочи	0,29	-0,48	0,57	0,44	-0,23	-0,14	1,00	-0,16	0,69*	0,27	0,57
P мочи/креат. мочи	-0,37	0,29	0,28	0,25	-0,20	0,03	-0,16	1,00	-0,47	0,34	0,48
Моч. к. мочи /кр. мочи	0,35	-0,23	0,91*,**	0,84*	-0,30	-0,05	0,57	0,48	-0,04	0,13	1,00
Диурез, л	1,00	-0,19	0,53	0,63	-0,01	-0,18	0,29	-0,37	-0,07	-0,48	0,35
Клиренс кр./кг, мл/мин./кг	0,82*	-0,15	0,51	0,59	-0,04	0,21	0,12	-0,34	-0,16	-0,30	0,33
Осмолярность мочи, мосмоль/л	-0,83*	-0,22	-0,28	-0,38	-0,39	0,59	-0,08	0,41	0,13	0,75*	-0,03
Осмолярность крови, мосмоль/л	-0,06	-0,78*	0,20	0,07	-0,78*	0,29	0,65	0,14	0,52	0,59	0,39
Концентра-ционный коэффициент	-0,77*	-0,14	-0,21	-0,30	-0,29	0,64	-0,08	0,44	0,11	0,79*	0,03
Клиренс осмолярности, мл/мин.	0,33	-0,31	0,32	0,33	-0,11	0,63	0,25	-0,26	0,18	0,31	0,29
Клиренс воды, мл/мин.	-0,13	0,29	-0,24	-0,24	0,13	-0,70*	-0,21	0,17	-0,19	-0,43	-0,26
Альдостерон, пг/мл	0,63	0,01	0,97*,**	1,00	-0,17	-0,18	0,44	0,25	-0,30	-0,25	0,84*
K мочи/креат. мочи	-0,48	-0,36	-0,14	-0,25	-0,38	0,66	0,27	0,34	0,44	1,00	0,13
EFK, %	-0,59	-0,13	-0,21	-0,30	-0,10	0,46	0,31	0,17	0,51	0,87*	-0,03
ПТГ, пг/мл	-0,01	0,72*	-0,20	-0,17	1,00	-0,55	-0,23	-0,20	0,01	-0,38	-0,30
АКТГ, пг/мл	-0,19	1,00	-0,08	0,01	0,72*	-0,47	-0,48	0,29	-0,54	-0,36	-0,23
Кортизол, нмоль/л	0,53	-0,08	1,00	0,97*,**	-0,20	-0,19	0,57	0,28	-0,15	-0,14	0,91*
Mg мочи/креат. мочи	-0,07	-0,54	-0,15	-0,30	0,01	0,05	0,69*	-0,47	1,00	0,44	-0,04
EFMg, %	0,45	-0,07	0,97*,**	0,91*,**	-0,18	-0,26	0,67*	0,23	-0,02	-0,11	0,87*

* - коэффициенты корреляции статистически достоверны с уровнем $p < 0,05$;** - коэффициенты корреляции статистически достоверны с уровнем $p < 0,001$

Таблица 5

Результаты исследования уровня гормонов крови у крыс при парентеральном введении физиологического раствора и 0,06% раствора ГН в дозе 2,2-2,5 мг/кг/сутки ($M = M \pm \sigma$).

Показатель	Интактные крысы	5-е сутки		8-е сутки		11-е сутки	
		Контрольная группа	Экспериментальная группа	Контрольная группа	Экспериментальная группа	Контрольная группа	Экспериментальная группа
АКТГ крови, пг/мл	226,0±79,7	328,8±13,3*	194,0±34,4**	236,0±29,3	142,6±72,7**	242,3±133,3	307,3±137,1
Кортизол крови, нмоль/л	40,5±1,4	40,9±8,1	86,7±82,6	49,6±28,9	29,4±9,1*	46,3±3,9*	20,7±3,1**,**
Альдостерон, пг/мл	82,6±40,7	441,4± 346,2*	806,1± 646,3*	776,6± 440,5*	62,5±43,1**	320,1±75,5*	94,1±26,1**
ПТГ, пг/мл	1,7±0,7	1,9±0,4	5,7±6,6	2,4±0,5	2,8±1,1	338,8±490,5*	19,9±37,0**,**

* - различие достоверно по сравнению с группой интактных крыс ($p < 0,05$);** - различие достоверно по сравнению с контрольной группой ($p < 0,05$)

положительная зависимость отмечалась между экскретируемой фракцией натрия и клиренсом осмолярности. Экскретируемая фракция кальция имела слабую положительную связь с величиной отношения концентрации кальция в моче и креатинина мочи в отличие от данных, полученных в контрольной группе животных, где связь была достоверной, прямой и сильной. Как и в контрольной группе экскретируемая фракция фосфора была достоверно сильно связана с величиной отношения концентрации фосфора в моче к креатинину мочи, имелась умеренная положительная корреляционная связь с уровнем мочевой кислоты. В группе №1 и в группе №2 экскретируемая фракция мочевой кислоты имела прямую достоверную положительную связь с величиной отношения уровня мочевой кислоты в моче к креатинину мочи, с экскретируемой фракцией магния мочи.

Наиболее интересные результаты обнаружили при изучении эндокрино-метаболических корреляционных зависимостей у крыс исследуемой группы.

В отличие от контрольной группы №1 в группе №2 практически отсутствовала связь между АКТГ и экскретируемой фракцией кальция и калия, она была слабой и имела отрицательное значение. Кортизол показал сильную прямую достоверную зависимость в отношении содержания в моче мочевой кислоты. В исследуемой группе крыс прослеживалась очень сильная, положительная, практически функциональная связь кортизола и альдостерона, кортизола и экскретируемой фракции магния, умеренная прямая связь кортизола и экскретируемой фракцией кальция. Альдостерон показал сильную положительную достоверную связь с кортизолом, с концентрацией в моче мочевой кислоты, с экскретируемой фракцией мочевой кислоты и экскретируемой фракцией магния. В отличие от контрольной группы, где связь альдостерона и экскретируемой фракции кальция отсутствовала, в исследуемой группе была обнаружена слабая, близкая к умеренной положительная зависимость между концентрацией альдостерона в крови и величинами экскретируемой фракции кальция и отношением уровня кальция к уровню креатинина мочи. ПТГ имел слабую отрицательную связь с экскретируемой фракцией кальция и концентрацией кальция в моче и практически не имел связи с уровнем фосфора в моче. Это означало, что ПТГ не оказывал физиологического влияния на фосфорно-кальциевый обмен. Определялась сильная положительная достоверная связь ПТГ с АКТГ и сильная отрицательная связь ПТГ с осмолярностью крови. Концентрация кальция и фосфора в моче животных исследуемой группы имели слабую и умеренную положительную не достоверную корреляционную зависимость с кортизолом, альдостероном и экскретируемой фракцией мочевой кислоты и экскретируемой фракцией магния.

Результаты исследования уровня гормонов крыс представлены в таблице №5.

При анализе динамики изменения концентраций АКТГ, кортизола и альдостерона в группах №1 и №2 констатировали фактическую разнонаправленность вектора изменения сред-

ней величины этих гормонов во все сроки наблюдения. Векторная однонаправленность в группах сравнения наблюдалась лишь при анализе изменения концентрации ПТГ. Учитывая, что АКТГ, кортизол и альдостерон оказывают существенное влияние на метаболизм и регуляцию водно-солевого обмена, можно сделать заключение о том, что в контрольной и исследуемой группах мы наблюдали два отличных друг от друга по метаболической направленности процесса: нормальный метаболизм в контрольной группе и гипокатаболический метаболизм в исследуемой группе. В группе №1 на фоне обычно протекающего обмена веществ ярко проявился эффект ПТГ, чему соответствовали выявленные корреляционные связи.

Обсуждение

Доминирование наиболее важной в данный момент функциональной системы организма протекает неосознанно в результате автономной работы защитно-приспособительных механизмов под контролем ЦНС. Искусственное моделирование доминирующего системного состояния в условиях эксперимента не вызывает больших трудностей. В контрольной группе животных на фоне парентерального введения физиологического раствора активировали функциональную систему поддержания осмотического равновесия и контроля концентрации натрия и хлора в организме.

В исследуемой группе крысам парентерально вводили 0,06% раствор ГН, который готовился на основе физиологического раствора. В группе №2 активировали как функциональную систему поддержания осмотического равновесия и концентрации натрия и хлора в организме, так и функциональную систему антиоксидантной защиты в ответ на прооксидантное действие ГН.

«Ответное действие всегда сильнее отклоняющего фактора» - золотое правило нормы П.К. Анохина [1, 2]. Сравнивая корреляционные зависимости в группах №1 и №2, наблюдали развитие различных по своему качеству состояний. Доминирование функциональной системы изменяет и метаболизм, и работу эндокринной системы, и функцию внутренних органов. В исследуемой группе определялось достоверное снижение уровня АКТГ, кортизола, альдостерона, ПТГ по сравнению с данными в контрольной группе в различные сроки эксперимента. Из этого следует, что у крыс исследуемой группы доминировала функциональная система увеличения мощности антиоксидантной защиты организма. Все это отразилось на силе, достоверности и направленности изучаемых корреляционных связей. В контрольной группе животных уровень паратиреоидного гормона был положительно умеренно связан с экскретируемой фракцией кальция и фосфора, то есть с присущими этому гормону эффектами. В исследуемой группе крыс ПТГ имел слабую отрицательную связь с экскретируемой фракцией кальция и концентрацией кальция в моче и практически не имел связи с уровнем фосфора в моче.

Интерес представляет ответная реакция метаболизма, эндокринной системы, функции внутренних органов с точки зре-

ния обмена кальция, фосфора и мочевой кислоты на изменение антиоксидантного статуса организма в сторону активации процессов ПОЛ. Достоверное снижение уровня кортизола у животных исследуемой группы, сопровождалось проявлением сильной прямой достоверной корреляционной зависимостью в отношении экскретируемой фракции мочевой кислоты, экскретируемой фракции магния и концентрации мочевой кислоты в моче, умеренной прямой связью кортизола и экскретируемой фракцией кальция и концентрацией кальция в моче, слабой прямой зависимостью кортизола и экскретируемой фракции фосфора и концентрации фосфора в моче. Снижение уровня альдостерона в той же группе животных характеризовалось проявлением сильной прямой достоверной корреляционной зависимостью в отношении экскретируемой фракции мочевой кислоты, экскретируемой фракции магния и концентрации мочевой кислоты в моче. В отношении экскреции кальция и фосфора корреляции альдостерона были аналогичными корреляциям кортизола. Это означало, что у крыс исследуемой группы концентрация в моче основных факторов литогенеза, таких как кальций, фосфор и мочевая кислота, снижалась прямо пропорционально снижению уровня кортизола и альдостерона в крови.

Выводы

Ответная реакция организма у крыс на дозированную активацию функциональной системы антиоксидантной защиты организма парентеральными инъекциями 0,06% раствора ГН в дозе 2,2-2,5 мг/кг/сутки в течение 4-х дней сопровождается перестройкой обмена веществ, изменением функции органов эндокринной системы, экскреторной функции почек, что в

конечном итоге приводит к снижению концентрации в моче уровня кальция, фосфора, мочевой кислоты – основных факторов риска уролитиаза.

Изучение роли кортизола и альдостерона в отношении риска формирования мочевых камней может внести вклад в понимание патогенеза нефролитиаза и разработку новых методов профилактики и метафилактики мочекаменной болезни.

Список литературы

1. Анохин П. К. Функциональная система как методологический принцип биологического и физиологического исследования. В кн.: Системная организация физиологических функций. М., 1968. С. 5—7.
2. Общая физиология функциональных систем организма / под ред. К.В. Судакова. М.: «Медицина», 1983. 272 с.
3. Судаков К. В. Общие закономерности системогенеза. В кн.: Теория системогенеза. М., 1997. С. 7-91.
4. Меерсон Ф.З. Патогенез и предупреждение стрессорных и ишемических повреждений сердца. М.: Медицина, 1984. 272 с.
5. Аполихин О.И., Сивков А.В., Константинова О.В., Сломинский П.А., Тупицына Т.В., Калинин Д.Н. Генетические факторы риска рецидивного уролитиаза. Экспериментальная и клиническая урология 2016;(3):127-130.
6. Иващенко В.В. Механизм адаптогенного действия гипохлорита натрия при непрямом электрохимическом окислении крови и его применение в урологии. Дис. ... д-ра мед. наук. М. 2016. 361 с.
7. Федоровский Н.М. Непрямая электрохимическая детоксикация: Пособие для последипломной подготовки врачей. М.: «Медицина», 2004. 144 с.
8. Харченко М.А. Корреляционный анализ (учебное пособие для вузов). Издательско-полиграфический центр Воронежского государственного университета, 2008. 30 с.

CORTISOL AND ALDOSTERONE ARE THE RISK FACTORS OF UROLITHIASIS

V. V. IVASHCHENKO¹, I. V. CHERNYSHEV, V. I. KIRPATOVSKY², A. V. KAZACHENKO²,
A. A. KALABEKOV², M. V. GREBENKIN², S. A. GOLOVANOV², V. V. DROGGEVA²

¹FGBI "United Hospital and Polyclinic" Administrative Department of the President of Russian Federation, Moscow

²N.A.Lopatkin Research Institute of Urology and Interventional Radiology - Branch of the National Medical Research Radiological Centre of the Ministry of Health of Russian Federation, Moscow

Information about the authors:

Ivashchenko Vladimir Vasiljevich – FGBI "United Hospital and Polyclinic" Administrative Department of the President of Russian Federation, Russian Federation, Moscow. Doctor of Medical Sciences. Head of Cabinet of extracorporeal blood purification methods. Contacts: 79031293731@yandex.ru

Chernyshev Igor Vladislavovich – FGBI "United Hospital and Polyclinic," Administrative Department of the President of Russian Federation, Russian Federation, Moscow. Doctor of Medical Sciences. Professor. Head of the Urology Department. Contacts: igorchiv@mail.ru

Kirpatovsky Vladimir Igorevich – N.A.Lopatkin Research Institute of Urology and Interventional Radiology - Branch of the National Medical Research Radiological Centre of the Ministry of Health of Russian Federation, Moscow. Dr. Sc. Professor, Head of the Laboratory of experimental modeling of urological diseases. Contacts: igorchiv@mail.ru

Kazachenko Alexander Viktorovich – N.A.Lopatkin Research Institute of Urology and Interventional Radiology - Branch of the National Medical Research Radiological Centre of the Ministry of Health of Russian Federation, Moscow. Dr. Sc. Deputy Director for Clinical Work. avkni@mail.ru

Kalabekov Ahmat Avarjevich – Institute of Urology and Interventional Radiology - Branch FGBI "NMIRC" Russian Ministry of Health, Russian Federation, Moscow. Graduate student. kalabekov.ahmat@yandex.ru

Grebenkin Maksim Vladimirovich – Institute of Urology and Interventional Radiology - Branch FGBI "NMIRC" Russian Ministry of Health, Russian Federation, Moscow. Doctor-intern. Mv.grebenkin@gmail.com

Golovanov Sergey Alekseevich – Institute of Urology and Interventional Radiology - Branch FGBI "NMIRC" Russian Ministry of Health, Russian Federation, Moscow. Doctor of Medical Sciences. Head of the scientific Laboratory Department. sergeygol124@mail

Droggeva Vera Vasiljevna – Institute of Urology and Interventional Radiology - Branch FGBI "NMIRC" Russian Ministry of Health, Russian Federation, Moscow. Researcher of scientific Laboratory Department. vivoscom@yandex.ru.

The article is devoted to the study of functional and endocrine-metabolic correlation dependencies in response to parenteral administration of physiological solution and 0.06% sodium hypochlorite solution in the experiment in rats. The study was performed on 35 white mongrel rats weighing 249-450 grams. In the group of intact animals was 5 rats, they were not subjected to any effects. The control group consisted of 15 rats, they intraperitoneally injected 1.5 ml of a 0.9% solution of sodium chloride during 4 days. The experimental group consisted of 15 rats, they intraperitoneally injected 1.5 ml of 0.06% (2.2-2.5 mg / kg / day) solution of sodium hypochlorite during 4 days.

Experimental studies showed that in the control and study groups there were two different metabolic processes: normal metabolism in the control group and hypocatabolic metabolism in the study group. The vector unidirectionality in the comparison groups was observed only in the analysis of the change in the concentration of parathyroid hormone. The decrease in the level of cortisol and aldosterone in the blood of the animals in the study group was accompanied by a strong direct correlation with the excreted fraction of uric acid, the excreted fraction of magnesium and the concentration of uric acid in the urine, a moderate direct dependence on the excreted calcium fraction and the concentration of calcium in the urine, weak direct dependence on the excreted fraction of phosphorus and the concentration of phosphorus in the urine. The study of the role of cortisol and aldosterone as an extrarenal risk factor for the formation of urinary stones can contribute to understanding the pathogenesis of nephrolithiasis and the development of new methods for the prevention and metaphylaxis of urolithiasis.

Key words: sodium hypochlorite; urolithiasis; nephrolithiasis; metaphylaxis; cortisol; aldosterone.