

Оксид азота (NO) в формировании артериальной гипертензии при обструктивном пиелонефрите у детей

Е.Г. Агапов¹, В.Н. Лучанинова², Е.В. Елисеева², А.Н. Ни²

¹ Московский НИИ педиатрии и детской хирургии МЗ и СР РФ, г. Москва;

² Владивостокский государственный медицинский университет, г. Владивосток

Role of the nitric oxide (NO) in arterial hypertension in children with obstructive pyelonephritis

E.G. Agapov, V.N. Luchaninova, Ye.V. Yeliseyeva, A.N. Nee

Ключевые слова: оксид азота, дети, пиелонефрит, артериальная гипертензия.

Мы исследовали суммарную активность NO-синтазы (NOS) почечной ткани у 16 детей с хроническим пиелонефритом, развившимся на фоне врожденного гидронефроза. Использовали гистохимический метод на NADPH-диафоруазу, отражающую каталитическую активность NOS (Hope, Vincent, 1989). В качестве контроля использовали ткань почек детей, умерших от несчастного случая (n = 8). Активность NOS была измерена в единицах оптической плотности (ЕОП).

На начальных этапах заболевания, а именно в течение первых трех лет болезни, наблюдается компенсаторное повышение активности NADPH-диафоруазы в проксимальных и дистальных канальцах и сосудах. Через 10 лет, по мере прогрессирования патологического процесса, наступает тотальное истощение NO-продуцирующей функции во всех почечных структурах, что сопряжено со склеротическими процессами в органе и клинически проявляется выраженной артериальной гипертензией (АГ).

Таким образом, снижение синтеза оксида азота в почечной ткани может быть одним из патогенетических звеньев развития АГ при обструктивном пиелонефрите у детей.

We investigated the activity of nitric oxide synthase (NOS) in kidney in 16 children with congenital hydronephrosis and secondary pyelonephritis. Histochemical staining on NADPH-diaphorase (Hope, Vincent, 1989) was used which that reflects the total NOS activity was employed.

Significantly increased NOS activity was found in proximal and distal tubules and renal vessels during first years of disease in comparison with control group of 8 healthy children. The total depression of NOS activity in kidneys was detected in patients with the duration of the disease of more than 10 years. All of them had moderate arterial hypertension and nephrosclerosis.

Thus, a decrease in NO in renal tissue may be one of the pathways of the development of arterial hypertension in children with obstructive pyelonephritis.

Одной из причин развития артериальной гипертензии (АГ) в детском возрасте может быть обструктивный пиелонефрит, на долю которого приходится около 29% от всех причин нефрогенной гипертензии [5, 10, 11]. По данным Н.А. Лопаткина и А.Г. Пугачева (1986), АГ при гидронефрозе выявляется у 43,5% детей, а при пузырно-мочеточниковом рефлюксе (ПМР), осложненном пиелонефритом, у 15–27% больных [6].

Обструктивная уропатия (ОУ) вследствие гидронефроза, особенно в случае ее сочетания с пиелонефритом, закономерно приводит к нефросклерозу и прекращению функционирования почек [8]. О механизме фор-

мирования нефросклероза и АГ при обструктивном пиелонефрите нет однозначного мнения.

Тубулоинтерстициальная ткань, занимая почти 80% объема почек, первично подвергается воздействию большинства механических и иммунологических повреждающих факторов, вызванных обструкцией [29, 30]. При этом высвобождается множество биохимических медиаторов: простагландины, тромбоксан А₂, ангиотензин, предсердный натрийуретический пептид, оксид азота, эндотелин, тромбоцитарноактивирующий фактор, ядерный фактор роста-В (NkВ) и трансформирующий фактор роста-бета (TGF-β) [19, 29, 30, 36]. Повышенная

Адрес для переписки: 125412, г. Москва, ул. Талдомская, д. 2. Московский НИИ педиатрии и детской хирургии МЗ и СР РФ. Агапову Евгению Геннадьевичу

Телефон: 483-21-83

E-mail: eagarov@pedklin.ru

продукция указанных медиаторов приводит к дисбалансу между медиаторами, стимулирующими синтез и деградацию межклеточного матрикса. В результате может формироваться интерстициальный фиброз с атрофией канальцевого аппарата почек, являющегося местом синтеза депрессорных гормонов, постепенно уменьшается количество функционирующих перитубулярных капилляров. В дальнейшем нарушение кровообращения в почке, особенно в ее коре, приводит к еще большей продукции ренина, ангиотензина-2, эндотелина, задержке натрия и воды, активации перекисного окисления липидов и развитию АГ [27, 28].

Участие депрессорного вещества – оксида азота (NO) – в патогенезе нефрогенной гипертензии изучено недостаточно. Известно, что **оксид азота** – это легко растворимый газ, в организме он синтезируется клетками из аминокислоты L-аргинин [35]. Этот процесс представляет собой комплексную окислительную реакцию, катализируемую ферментом NO-синтазой (NOS), которая присоединяет молекулярный кислород к конечному атому азота в гуанидиновой группе L-аргинина [42].

В настоящее время идентифицировано 3 изоформы NOS: две из них – эндотелиальная и нейрональная – постоянно синтезируют небольшие количества NO и одна – индуцибельная – активируется при стимуляции бактериальными эндотоксинами или цитокинами, а также в условиях гипоксии. Определены молекулярные массы, первичные структуры, нуклеотидные последовательности и хромосомная локализация соответствующих генов этих изоферментов. Установлено их расположение во всех органах и тканях, в том числе и в почках [3, 32] (табл. 1).

Таблица 1

Изоформы NO-синтазы в почках			
eNOS	Конститутивная Са-зависимая	7-я хромосома 7q35-7q36	Эпителий канальцев, эндотелий сосудов
nNOS	Конститутивная Са-зависимая	12-я хромосома 12q24.2-12q24.31	Юктагломерулярный аппарат
iNOS	Индукцибельная Са-независимая	17-я хромосома 17cen-q11.2	Мезангициты, капсула клубочка, эпителий канальцев, гладкие миециты сосудов

Целью работы было изучение состояния синтеза NO при АГ, развившейся при обструктивном пиелонефрите, связанном с врожденным гидронефрозом у детей.

Материал и методы исследования

В качестве объекта исследования использовали участки почечной ткани, полученные сразу после нефрэктомии у 16 детей (3–17 лет) с врожденным односторонним гидронефрозом IV–V ст. вследствие стеноза пиелоуретерального сегмента, осложненным вторичным пиелонефритом, который был диагностирован с первых месяцев жизни.

АГ выявлена у всех больных. В зависимости от длительности заболевания все пациенты были разделены на 4 группы: первую составили дети в возрасте до 3 лет

(n = 3); вторую – 7–9 лет (n = 5); третью – 10–13 лет (n = 5) и четвертую – 14–17 лет (n = 3). У 9 пациентов зарегистрировано стойкое снижение лишь тубулярных функций почек. У остальных – комбинированные гломерулярные и тубулярные нарушения.

Группу сравнения составили 8 детей 3–12 лет, погибших в результате несчастного случая (автомобильная травма). Аутопсийный материал был предоставлен татологическим отделом Краевого бюро судебно-медицинской экспертизы (зав. – Д.М. Жилков). Исследования проводились не позднее 6–8 часов от момента биологической смерти.

Клинические исследования выполнены в уронефрологическом отделении Приморской краевой детской клинической больницы (ПКДКБ) (главный врач – к. м. н. В.В. Данилов), являющейся базой кафедры педиатрии № 2 Владивостокского государственного медицинского университета (ВГМУ) (зав. кафедрой – д. м. н., профессор В.Н. Лучанинова).

Морфологические и гистохимические исследования проводились на кафедре гистологии, цитологии и эмбриологии ВГМУ (зав. кафедрой – заслуженный деятель науки РФ, д. м. н., профессор П.А. Мотавкин). Весь морфологический материал был консультирован доцентом кафедры патологической анатомии ВГМУ, к. м. н. О.Г. Полушиным (зав. кафедрой – д. м. н., профессор Ю.В. Каминский).

Методики исследования

Общегистологические: морфологическая структура почек в норме и при патологии изучалась при световой микроскопии путем окраски срезов гематоксилином и эозином.

Гистохимические: установлено, что любая из изоформ NOS обладает мощной диафоразной активностью и по своим физическим параметрам идентична NADPH-диафоре (NADPH-диафораза; КФ: 1.6.99.1) [18, 22, 23]. Открытие этого факта послужило толчком к разработке и внедрению цитохимического метода выявления NADPH-диафоразы, которая рассматривается в настоящее время как специфический топохимический маркер NO-ергических клеток [18, 22, 23].

В работе использован гистохимический метод на NADPH-диафору по прописи Hope, Vincent (1989): участки органов человека или животных (размер 1,0×0,5 см) выделяли с помощью лезвия и опускали в охлажденный, приготовленный на 0,1 М фосфатном буфере (pH 7,4) 4% параформальдегид, который из всего класса диафораз сохраняет активность только NADPH-диафоразы. Материал фиксировали в течение 2 часов при температуре 4 °С, сутки промывали при той же температуре в 15% растворе сахарозы, 7–8 раз меняя раствор. Из образцов ткани, замороженных в криостате, изготавливали срезы толщиной 10 мкм, монтировали на предметные стекла и помещали в инкубационную среду. Состав и конечная концентрация среды были следующими: 50 мМ Трис-буфер (pH 8,0), 1 мМ NADPH («Sigma»), 0,5 мМ нитросинего тетразолия («Sigma») и 0,2% Тритон X-100 («Serva»). Инкубацию проводили в течение 60 минут в термостате при температуре 37 °С. Затем срезы ополаскивали в дистиллированной воде, обезвоживали и заключали в бальзам по общепринятой

в гистологии методике.

Морфометрия и статистические методы обработки: визуализацию изображения всех микропрепаратов на компьютере получали с помощью видеосистемы, вмонтированной в микроденситометр «Vickers-M85». Цифровую обработку изображения проводили с помощью программ «Adobe Photoshop 5.0» и «Microsoft Excel 98». Активность фермента и оптическую плотность гранул выражали в единицах оптической плотности (ЕОП). Имеются доказательства прямой зависимости между концентрацией исследуемого фермента и оптической плотностью преципитата, образующегося в результате гистохимической реакции [7, 20].

Измерение активности фермента производили в клетках эпителия канальцев, сосудистых клубочках, эндотелии и гладких миоцитах сосудов почек.

Математическая обработка данных выполнялась на персональном компьютере IBM PC AT с использованием пакета статистических программ «Biostat». Определяли среднее арифметическое (\bar{X}), стандартную ошибку среднего арифметического (x), критерии существенности различий (t). На основе доверительного коэффициента t , используя число степеней свободы или число наблюдений, по таблицам Стьюдента–Фишера определяли коэффициент вероятности ошибки (p). Разницу между средними арифметическими считали достоверной при $p < 0,05$.

Результаты исследований и их обсуждение

При морфологическом исследовании почек у детей группы сравнения патологических изменений выявлено не было.

Иммуногистохимические исследования свидетельствуют о том, что в эндотелии почечных сосудов реакция на диафоруазу в норме выявляет конститутивную эндотелиальную NO-синтазу (eNOS) [14]. Активность NOS в эндотелиоцитах была расценена нами как высокая, поскольку достигала $103,05 \pm 3,2$ единицы оптической плотности (ЕОП) (рис. 1, а; 2). В физиологических условиях оксид азота, синтезируемый конститутивной eNOS, участвует в поддержании адекватной вазодилатации, регуляции местного кровотока, предотвращении агрегации и адгезии тромбоцитов и эритроцитов, обра-

зования тромбов и сладжей [39, 40]. При патологии эти процессы могут нарушаться и приводить к расстройству кровообращения в почке. В отличие от эндотелиоцитов гладкие миоциты почечных сосудов у здоровых детей на NADPH-диафоруазу не реагируют и, следовательно, NO-синтазы не содержат. Последнее утверждение согласуется с данными S. Bachmann et al. (1994) [14], которые в условиях физиологической нормы подтвердили наличие базальной активности конститутивной NOS только в эндотелии сосудов почек. Однако, как было показано в исследованиях H. Bosse (1997) [16], в условиях воспаления, АГ, гипоксии и т. д. в миоцитах может экспрессироваться индуцибельная NOS (iNOS).

Количественная оценка состояния NO-синтазы в различных отделах нефрона позволила установить, что наиболее выраженной NADPH-диафоразной активностью обладает эпителий проксимальных канальцев, где активность NO-синтазы была наивысшей и составила $143,03 \pm 2,9$ ЕОП (рис. 2). Наиболее ярко маркировались базальные отделы эпителиоцитов, где преципитат располагался в виде темных гранул (рис. 1, б).

Как установили K. Ischi и B. Chang (1991) [9], в эпителии проксимального извитого канальца синтезируется большая часть почечного L-аргинина – субстрата нитрооксидсинтазы. Авторы полагают, что столь высокая активность NOS обусловлена функциональными особенностями данного отдела нефрона и напрямую связана с регуляцией таких процессов, как секреция креатинфосфата, активная и облигатная реабсорбция электролитов, воды, некоторых органических веществ и их транспорт в интерстиций. Эти процессы также могут нарушаться в условиях, когда страдает интерстиций (при пиелонефрите, обструктивной уропатии) и приводить к нарушению водно-электролитного обмена в организме в целом.

В отличие от проксимальных канальцев апикальный и базальный отделы цитоплазмы эпителиоцитов дистальных канальцев окрашивались диформазаем равномерно. Здесь зарегистрирована значительно более низкая активность NOS (рис. 1, б). С участием NO в дистальных канальцах происходит активная и факультативная (альдостерон-зависимая) реабсорбция электролитов и пассивная реабсорбция воды, регулируемая АДГ [1, 4, 14]. Активность фермента в эпителии данного отдела нефрона почти в два раза ниже, чем в

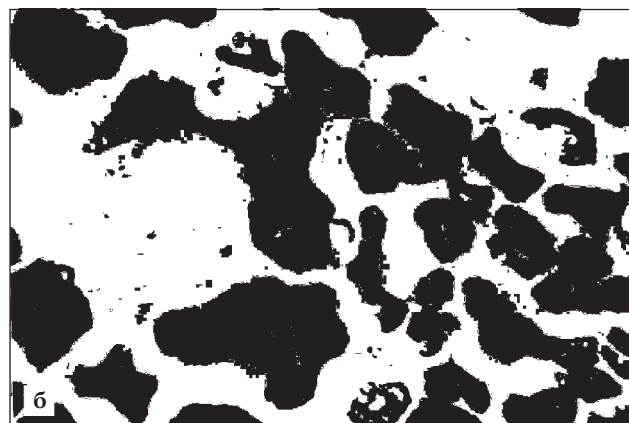
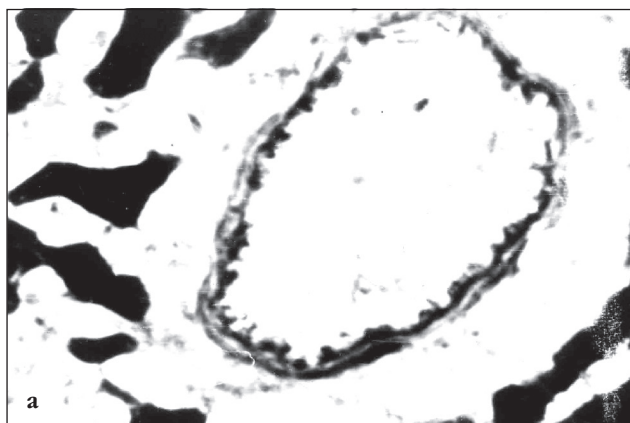


Рис. 1. NADPH-диафоруаза почки детей контрольной группы. Метод Норе, Vincent, $\times 400$: а – в эндотелии междольковой вены; б – в эпителии канальцев и клубочке нефрона

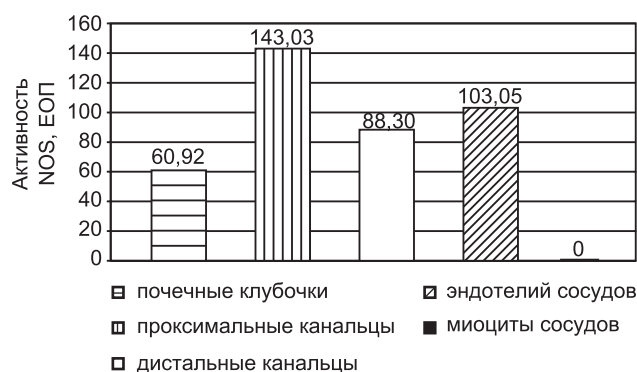


Рис. 2. Активность NO-синтазы (ЕОП) в различных структурах почек у детей группы сравнения (n = 8)

проксимальных, и составляет $88,3 \pm 3,8$ ЕОП (рис. 2).

Наиболее низкая активность NO-синтазы зарегистрирована в структурах почечного тельца – $60,9 \pm 3,6$ ЕОП (рис. 1, б; 2). Исследования последних лет показали, что в эндотелии капилляров клубочка, его капсуле и мезангиальных клетках NADPH-диафороза отражает каталитическую активность различных изоферментов семейства NO-синтаз. Так, наличие NADPH-диафорозы в эндотелиальных клетках и капсуле клубочка свидетельствует об экспрессии эндотелиальной, а в мезангиальных клетках – индуцибельной изоформы фермента [14, 16, 26]. Наличие индуцибельного фермента в мезангиальных клетках отражает способность последних выполнять ряд функций, свойственных макрофагам. В частности, показано, что наряду с обширным спектром биологически активных веществ, большинство которых являются индуцибельными, макрофаги различной локализации продуцируют iNOS даже без дополнительной стимуляции извне [2]. Подобно макрофагам, клеточные элементы мезангиума наряду с эйкозаноидами, цитокинами, факторами роста и кислородными радикалами экспрессируют индуцибельную NO-синтазу, а следовательно, синтезируют в высоких концентрациях оксид азота [9, 38].

Таким образом, в условиях физиологической нормы в почках представлены все три изоформы NO-синтазы. Наличие гистохимической активности конститутивной eNOS установлено в эндотелии почечных сосудов и почечного тельца, капсуле клубочка, эпителии проксимальных и дистальных каналцев, а также в эпителии собирательных трубочек. Нейрональную NOS содержат клетки *macula densa*. Мезангиальные клетки экспрессируют индуцибельную NOS. Активность NO-синтазы в исследованных структурах неравнозначна. Наивысшая активность фермента зарегистрирована в эпителии проксимальных извитых каналцев и эндотелии сосудов.

Состояние нитроксид-продуцирующей функции почек у больных хроническим обструктивным пиелонефритом

Изменение активности NADPH-диафорозы в различных структурах почки у больных обструктивным пиелонефритом с различной длительностью заболевания

Группы больных	Активность NADPH-диафорозы, ЕОП			
	Клубочек	Канальцевый аппарат	Эндотелий сосудов	Миоциты сосудов
Контроль	$60,9 \pm 3,6$	$115,7 \pm 2,9$	$103,05 \pm 1,4$	0
3 года	$55,3 \pm 1,9$	$135,6 \pm 1,5$	$81,9 \pm 2,3$	$38,2 \pm 1,6$
7–9 лет	$34,65 \pm 1,1$	$106,9 \pm 0,8$	$71,51 \pm 1,9$	$64,78 \pm 1,1$
10–13 лет	$34,7 \pm 1,9$	$80,1 \pm 1,9$	$62,6 \pm 2,6$	$38,9 \pm 1,4$
14–17 лет	$18,35 \pm 1,2$	$59,4 \pm 0,85$	$32,3 \pm 1,4$	$31,3 \pm 1,3$

При гистологическом исследовании ткани почек, удаленных в связи с гидронефрозом, во всех наблюдениях обнаруживался пиелонефрит, развившийся на фоне гидронефротической трансформации органа. Фокусы интенсивной клеточной инфильтрации обнаруживались как в области относительно сохранных паренхиматозных структур, так и в зонах сплошных фибропластических изменений. Последние более интенсивны в области мозгового слоя почек. Во всех наблюдениях в той или иной мере прослеживалась и диффузная клеточная реакция, представленная в основном мононуклеарами: лимфоцитами и плазматическими клетками. У детей с обострением пиелонефрита здесь появлялись полинуклеарные лейкоциты. При этом у детей 1-й группы наряду с выраженными воспалительными изменениями и начинающимся склерозом клубочков и интерстиция имелись участки с малоизмененной структурой почечной ткани (рис. 3, а).

В ткани почки детей 2-й группы выявлено формирование перигломерулярного склероза (рис. 3, б). Через 15 лет болезни при сморщивании почки обнаруживался диффузный склероз стромы, сосудов и клубочков, «тиреоидизация» и атрофия каналцев (рис. 3, в). У пациентов с выраженной гипертензией изменения сосудов были более резкими с заметным сужением, вплоть до полного закрытия их просветов (рис. 3, г).

При гистохимическом исследовании установлено, что NO-синтазу содержали все исследуемые структуры почек, но, в отличие от группы сравнения, на фермент положительно реагировали и гладкие миоциты сосудов.

Рост активности NO-синтазы в эпителиоцитах каналцев зарегистрирован у больных в течение первых трех лет от начала болезни (табл. 2).

В этот период увеличение активности фермента в каналцах в сравнении с контрольной группой составило 14,7% (табл. 1; рис. 4, а). Не исключено, что уже на данном этапе рост энзиматической активности NOS связан с экспрессией индуцибельной изоформы фермента. Синтез NO в количествах, превосходящих уровень физиологической потребности, приводит в конечном итоге к образованию токсических субстратов – пероксинитрита и гидроперекисей, повреждающих эпителий каналцев и сосудистый эндотелий за счет окисления белков и липидов клеточной мембраны [31, 36].

В то же время при количественной оценке энзиматической активности эндотелиальной NO-синтазы в почечных клубочках установлена тенденция к ее сни-

Таблица 2

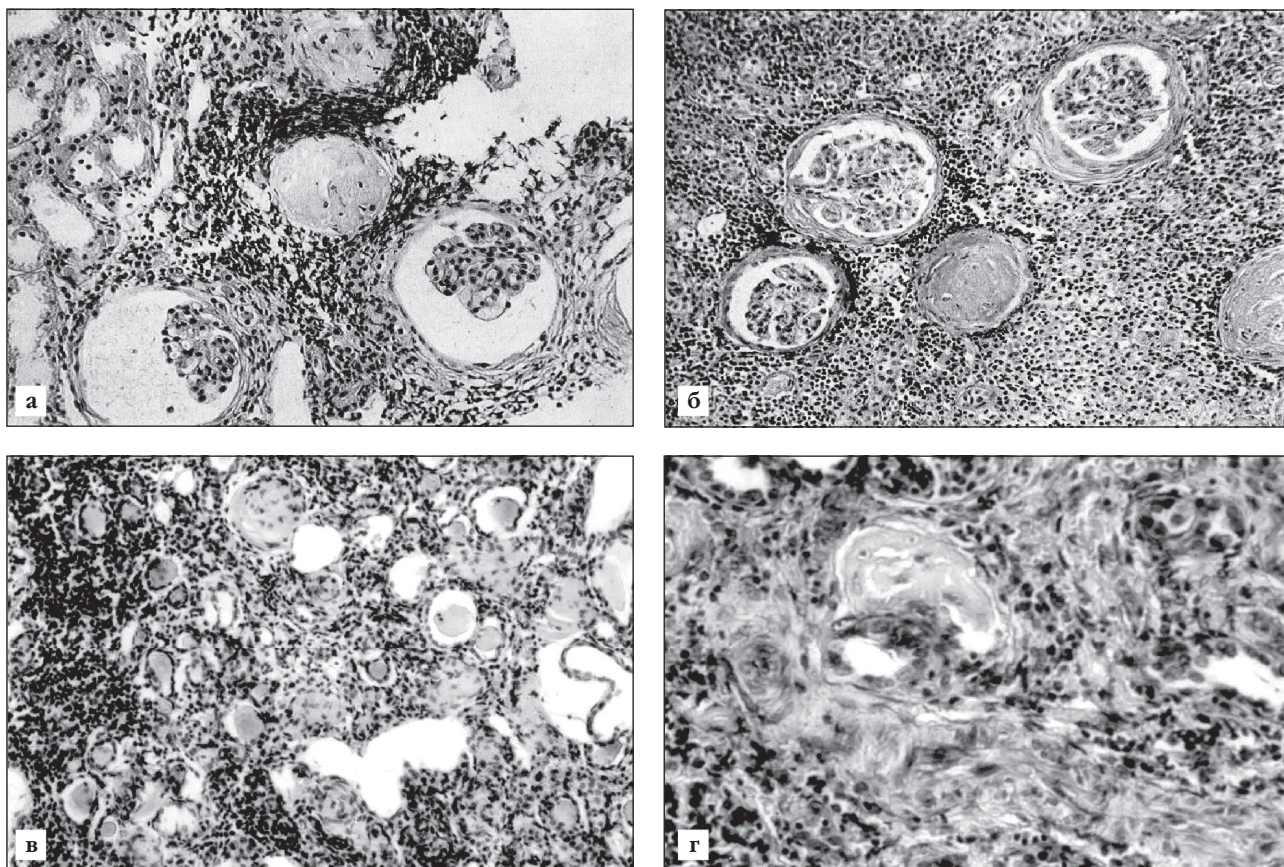


Рис. 3. Стадии изменения почечной паренхимы при пиелонефрите у детей с гидронефрозом. Окраска гематоксилином и эозином: а – больной Ю., 3 года. Инфильтрат стромы. Ишемически сморщенный клубочек, начальный перигломерулярный склероз с коллапсом петель клубочков. Атрофия канальцев, $\times 150$; б – больной И., 10 лет. Лимфоцитарная инфильтрация, ишемически сморщенные клубочки, выраженный перигломерулярный склероз, $\times 200$; в – больная К., 15 лет. Тиреоподобное превращение канальцев на фоне диффузного склероза и межтубулярной лимфоидной инфильтрации стромы почки, $\times 100$; г – больной Т., 16 лет. Эластофиброз и склероз интимы мелкой артерии коркового слоя, $\times 400$

жению (табл. 2). Ряд авторов приписывают нефропротективную функцию исключительно NO, образование которого катализируется эндотелиальной NOS [13, 37, 21, 33]. Поэтому феномен падения активности eNOS в капиллярах клубочка можно рассматривать как один из ранних неблагоприятных прогностических признаков.

По мере прогрессирования склеротического процесса NO-продуцирующая способность почек значительно страдает (табл. 2; рис. 4, б). У детей 7–9 лет активность NADPH-диафоразы в нефротелии канальцев падала на 7,6% по отношению к группе сравнения и на 21,2% по сравнению с данными у детей до 3 лет (табл. 2).

У детей с длительностью заболевания 7–9 лет зарегистрировано выраженное снижение NO-продуцирующей функции сосудистого клубочка: в 1,8 раза по сравнению с контролем и в 1,6 раза по сравнению с предыдущей группой.

Через 10–13 лет от начала заболевания у больных наблюдалось дальнейшее снижение активности NO-синтазы во всех исследуемых почечных структурах (табл. 2; рис. 4, в).

В эпителии канальцевого аппарата спад активности энзима был наиболее значительным – на 44% по сравнению с таковой в проксимальных канальцах и на 10,2% по сравнению с активностью энзима в дистальных каналь-

цах почек у детей группы сравнения (табл. 2).

В пиелонефритически сморщенных клубочках почек у детей с длительностью заболевания 10–13 лет (табл. 2) активность энзима достоверно не отличалась от предыдущей группы пациентов и составила $34,7 \pm 1,9$ ЕОП.

В группе больных при значительной выраженности гидронефроза, длительности пиелонефрита 14–17 лет и наличии выраженной АГ NO-продуцирующая функция всех исследованных структур была минимальной (табл. 2) и составила в эпителиальных клетках канальцев $59,4 \pm 0,85$ ЕОП (что на 58,5% ниже, чем в нормальных проксимальных канальцах и на 32,7% ниже, чем в эпителии дистальных канальцев детей контрольной группы) ($p < 0,001$).

Структурные элементы сморщенного почечного клубочка демонстрировали самую низкую активность энзима – $18,35 \pm 1,2$ ЕОП, что в 1,9 раза меньше, чем в предыдущей группе детей и в 3,3 раза меньше, чем в группе сравнения.

Представленные данные свидетельствуют о том, что по мере нарастания гипоксии почечной ткани и прогрессирования дистрофических и склеротических изменений в ее паренхиме происходит спад активности NO-синтазы. Наряду с уменьшением образования

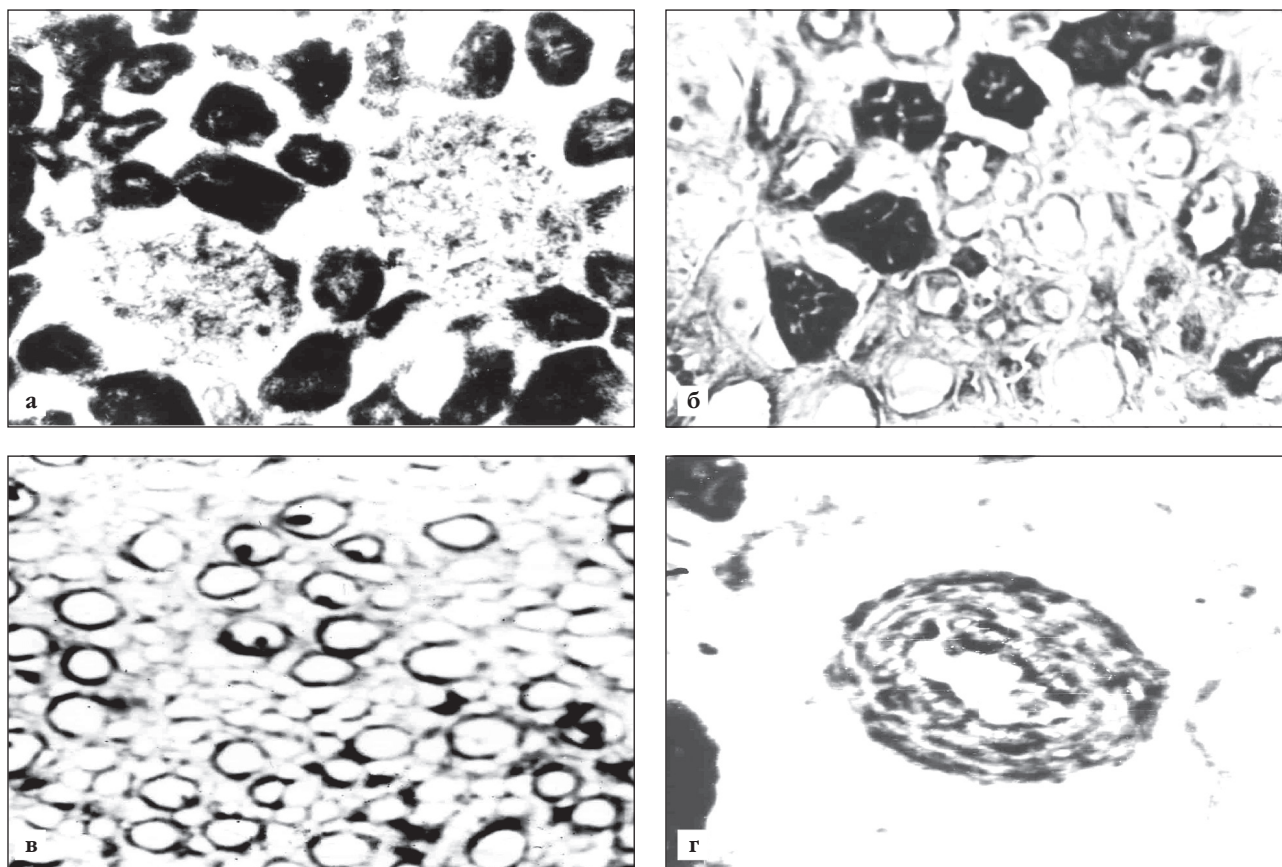


Рис. 4. Гистохимическое изменение активности NADPH-диафоразы на различных этапах пиелонефрита на фоне врожденного гидронефроза. Метод Норе, Vincent, $\times 200$: а – длительность заболевания 3 года. В проксимальных канальцах высокая активность фермента; б – длительность заболевания 7 лет. В единичных сохранных канальцах – умеренная активность NADPH-диафоразы; в – длительность заболевания 11 лет. Снижение активности NADPH-диафоразы в канальцах; г – длительность заболевания 3 года. На NADPH-диафору реагируют эндотелий и гладкие миоциты сосуда

оксида азота снижается синтез и других депрессорных веществ – кининов и простагландинов [21, 22, 24, 26, 34].

При исследовании внутривисочечных сосудов при гидронефрозе и пиелонефрите обнаружено, что они вовлекались в патологический процесс даже у детей младшего возраста (рис. 4, г). При длительности заболевания 3 года наблюдается достоверное повышение энзиматической активности как в эндотелии, так и в гладких миоцитах сосудов. При большей продолжительности болезни активность фермента снижалась, особенно значительно в эндотелии: через 7–9 лет – в 1,3 раза, а через 10–13 лет – в 1,6 раза по сравнению с контролем. Через 15 лет происходило более чем 3-кратное угнетение энзиматической активности эндотелиальной нитроксидсинтазы.

В гладких миоцитах сосудов после некоторого увеличения активности NADPH-диафоразы к 3 годам от начала болезни в дальнейшем происходило значительное снижение активности NOS. Через 8 лет активность фермента уменьшилась почти вдвое. У больных 15 лет активность NOS была минимальной и составила $31,3 \pm 1,3$ ЕОП, что в 2,1 раза ниже, чем у детей до 3 лет.

Заключение

На начальных этапах обструктивного пиелонефрита, а именно в течение первых трех лет жизни, наблюдается компенсаторное статистически значимое повышение активности NADPH-диафоразы в проксимальных и дистальных канальцах и сосудах. Через 10–13 лет, по мере прогрессирования патологического процесса, наступает тотальное истощение NO-продуцирующей функции во всех почечных структурах, что сопряжено со склеротическими процессами в органе и клинически проявляется выраженной АГ.

Таким образом, при обструктивном пиелонефрите в развитии АГ большое значение принадлежит системе оксида азота, уровень которого резко падает по мере нарастания нефросклероза, что естественно способствует реализации прессорного механизма ренина.

Литература

1. Вандер А. Физиология почек. СПб.: Питер, 2000: 288.
2. Елисева Е.В. Нитроксидергическая регуляция легких. Владивосток: ДВГУ, 2001: 176.
3. Зенков Н.К., Меньщикова Е.Б., Реутов В.П. NO-синтаза в норме и при патологии различного генеза. Вестн. РАМН 2000; 4: 30–34.
4. Кузнецов С.Л. Атлас по гистологии, цитологии и эмбриологии. М.: Медицинское информационное агентство 2002: 374.
5. Кутырина И.М. Современные аспекты патогенеза почечной артериальной гипертензии. Нефрология 2000; 1: 112–115.

6. *Лопаткин НА, Пугачев АГ.* Детская урология: Руководство. М.: Медицина, 1986: 146.
7. *Лутта ХМ.* Основы гистохимии. М.: Мир, 1980: 343.
8. *Макимова ИГ.* Особенности склеротического процесса в почках при гидронефрозе и пиелонефрите у детей. Урология и нефрология 1984; 5: 18–21.
9. *Марков ХМ.* Окись азота в физиологии и патологии почек. Вестн. РАМН 1996; 7: 73–78.
10. *Патаян АВ, Савенкова НД.* Клиническая нефрология детского возраста: Руководство для врачей. СПб.: Сотис, 1997: 718.
11. *Хирманов ВН, Ткачук ЕВ.* Нарушение оттока мочи из почки и артериальная гипертензия. Урология и нефрология 1981; 1: 61–65.
12. *Цыгин АН.* Артериальная гипертензия и функциональные нарушения почку у детей с пузырно-мочеточниковым рефлюксом и пиелонефритом. Нефрология и диализ 2001; 2: 239–241.
13. *Aiello S, Noris M, Remuzzi G.* Nitric oxide synthesis and L-arginine in uremia. Miner Electrolyte Metab 1997; 23 (3–6): 151–156.
14. *Bachmann S, Mundel P.* Nitric oxide in the kidney: synthesis, localization, and function. Am J Kidney Dis 1994; 24: 1: 112–129.
15. *Becker GJ, Hewitson TD.* The role of tubulointerstitial injury in chronic renal failure. Current Opinion in Nephrology and Hypertension 2000; 9 (2): 133–138.
16. *Bosse H, Bachmann S.* Immunohistochemically detected protein nitration indicates sites of renal nitric oxide release in Goldblatt hypertension. Hypertension 1997; 30 (4): 948–952.
17. *Coroneo E, Assouad M, Krishnan B, Troung LD.* Urinary obstruction causes irreversible renal failure by inducing chronic tubulointerstitial nephritis. Clinical Nephrology 1997; 48 (Suppl. 2): 125–128.
18. *Dawson TM, Bredt DS, Fotuhi M.* et al. Nitric oxide synthase and NADPH-diaphorase are identical in brain and peripheral tissues. Proc Natl Acad Sci USA 1991; 88: 7797–7801.
19. *Diamond JR.* Macrophages and progressive renal disease in experimental hydronephrosis. Am J Kidney Dis 1995; 26 (1): 133–140.
20. *Djuricic BM, Rodac LS, Spatz M, Mrsulja BB.* Drain microvessels Enzymic Activities. Adv In Neurology 1978; 20: 197–205.
21. *Furukawa K, Harrison DG, Saleh D.* et al. Expression of nitric oxide synthase human nasal-mucosa. Amer J Respirat and Crit Care Med 1996; 53 (Suppl. 2): 847–850.
22. *Hope VT, Michael GJ, Knigge KM, Vincent SR.* Neuronal NADPH-diaphorase synthesizes a second messenger: yes or no? Neurosci Abstr 1990; 15: 538.
23. *Hope VT, Vincent SR.* Histochemical characterization of neuronal NADPH-diaphorase. Histochem Cytochem 1989; 37: 653–661.
24. *Huang A, Palmer L, Hom D.* et al. The role of nitric oxide in obstructive nephropathy. J Urol 2000; 163 (4): 1276–1281.
25. *Ito S, Ren YJ.* Evidence for the role of nitric oxide in macula densa control of glomerular hemodynamics. Clin Invest 1993; 92: 1093–1098.
26. *Kaneto H, Morrissey J, Klabr S.* Increased expression of TGF- β_1 mRNA in the obstructed kidney of rats with unilateral urethral ligation. Kidney Int 1993; 44: 313–321.
27. *Klabr S.* Pathophysiology of obstructive nephropathy. Kidney Int 1993; 23: 414–426.
28. *Klabr S.* Obstructive nephropathy. Kidney Int 1998; 54 (1): 286–300.
29. *Klabr S, Morrissey J.* The role of growth factors, cytokines, and vasoactive compounds in obstructive nephropathy. Seminars in Nephrology 1998; 18 (6): 622–632.
30. *Klabr S, Purkerson ML.* The pathophysiology of obstructive nephropathy: The role of vasoactive compounds in the hemodynamic and structural abnormalities of the obstructed kidney. Am J Kidney Dis 1994; 23 (2): 219–223.
31. *Kobzik L, Reid MB, Bredt DS, Stamler JS.* Nitric oxide in skeletal muscle. Nature 1994; 372: 546–549.
32. *Lowenstein CJ, Dinerman JL, Snyder SH.* Nitric oxide: a physiological messengers. Ann Intern Med 1994; 120: 227–237.
33. *Matsuoka Y, Hughes CA, Benmet V.* Definition of the calmodulin-binding domain and sites of phosphorylation by protein kinases A and B. J Biol Chem 1996; 271: 25 157–25 166.
34. *Morrissey JJ, Isbidoya S, McCracken R, Klabr S.* Nitric oxide generation ameliorates the tubulointerstitial fibrosis of obstructive nephropathy. Journal of the American Society of Nephrology 1997; 7 (Suppl. 10): 2202–2212.
35. *Nathan C, Xie Q.* Nitric oxide synthases: roles, tolls and controls. Cell 1994; 79: 915–918.
36. *Ong ACM, Fine LG.* Tubular-derived growth factors and cytokines in the pathogenesis of tubulointerstitial fibrosis: Implications for human renal disease progression. Am J Kidney Dis 1994; 23: 205–209.
37. *Persson AE, Bachmann S.* Constitutive nitric oxide synthesis in the kidney – functions at the juxtaglomerular apparatus. Acta Physiol Scand 2000; 169 (4): 317–324.
38. *Pfeilschifter J, Kunz D, Mubi H.* Nitric oxide: an inflammatory mediator of glomerular mesangial cells. Nephron 1993; 64 (4): 518–528.
39. *Radomski MW, Palmer RM, Moncada S.* An L-arginine/nitric oxide pathway present in human platelets regulates aggregation. Proc Natl Acad Sci USA 1990; 87: 5193–5197.
40. *Schmidt HH, Gagne GD, Nakane M.* et al. Mapping of neural nitric oxide synthase in the rat suggests frequent co-localization with NADPH-diaphorase but not with soluble guanylyl cyclase, and novel paraneural functions for nitrinergic signal transduction. J Histochem and Cytochem 1992; 40 (Suppl. 10): 1439–1456.
41. *Umans JG, Levi R.* Nitric oxide in the regulation of blood flow and arterial pressure. Ann Rev Physiol 1995; 57 (4): 771–790.
42. *Wang J, Tseng H, Shih D.* Expression of inducible nitric oxide synthase and apoptosis in human lupus nephritis. Nephron 1997; 77 (4): 404–411.