

ОСОБЕННОСТИ НОСИТЕЛЬСТВА УСЛОВНО-ПАТОГЕННЫХ МИКРООРГАНИЗМОВ И МОНОЦИТАРНО-МАКРОФАГАЛЬНОГО ЗВЕНА ИММУНИТЕТА У ГЕМОДИАЛИЗНЫХ ПАЦИЕНТОВ

И.М. Шифрис

Резюме. В статье представлены результаты исследования взаимосвязи особенностей носительства условно-патогенных микроорганизмов и провоспалительных цитокинов у пациентов с хронической болезнью почек V ст., получающих заместительную почечную терапию методом программного гемодиализа.

Ключевые слова: гемодиализ, условно-патогенные микроорганизмы, контаминация, провоспалительные цитокины.

FEATURES OF CARRIAGE OF OPPORTUNISTIC MICROORGANISMS AND THE MONOCYTE-MACROPHAGE IMMUNITY LINK IN HEMODIALYSIS PATIENTS

I.M. Shifris

Abstract. The paper presents the results of a study of the correlation of the specific characteristics of carriage of opportunistic microorganisms with proinflammatory cytokines in patients with chronic renal disease of stage who are receive a renal replacement therapy by means of the method of programmed hemodialysis.

Key words: hemodialysis, patients, opportunistic microorganisms, contamination, proinflammatory cytokines.

Institute of Nephrology NAMS of Ukraine (Kyiv, Ukraine)

Рецензент – проф. Л.О. Зуб

Buk. Med. Herald. – 2012. – Vol. 16, № 3 (63), part 2. – P. 244-246

Надійшла до редакції 08.08.2012 року

© I.M. Шифрис, 2012

УДК 616.61-085.27

Т.С. Щудрова, І.І. Заморський

ЗАСТОСУВАННЯ ПРЕПАРАТІВ БУРШТИНОВОЇ КИСЛОТИ У СКЛАДІ КОМПЛЕКСНОЇ ТЕРАПІЇ ПАТОЛОГІЇ НИРОК

Буковинський державний медичний університет, м. Чернівці, Україна

Резюме. У статті узагальнені сучасні дані літератури щодо патобіохімічних механізмів прогресування патології нирок, обґрунтовані перспективи застосування препаратів бурштинової кислоти для профілактики

та комплексного лікування гострих та хронічних захворювань нирок.

Ключові слова: гострі та хронічні захворювання нирок, бурштинова кислота, фармакотерапія.

Вступ. Гостре та хронічне порушення функцій нирок різного генезу є розповсюдженою клінічною патологією, яка часто призводить до інвалідності та загрожує життю хворого. Незважаючи на прогрес у розвитку методів терапії, не зменшується кількість хворих на гостру ішемічну ниркову недостатність, коли виникає необхідність замісної терапії шляхом гемодіалізу або трансплантації нирки, що значно погіршує якість життя хворого, досить високим залишається рівень смертності від цього стану [8, 10, 11]. Все це вказує на необхідність вивчення фундаментальних клітинно-біологічних процесів, що лежать в основі пошкодження і механізмів захисту нирки, а також розробці нових підходів до терапії та профілактики порушень функцій нирок [11].

Доведено, що гіпоксія відіграє важливу роль у розвитку та прогресуванні як гострих, так і хронічних захворювань нирок інфекційного та неін-

фекційного генезу, є центральним механізмом та загальним наслідком кінцевої стадії ниркової недостатності [8, 14, 20]. Тканинна гіпоксія виникає за умов, коли місцевий метаболізм порушується внаслідок дисбалансу між надходженням та потребою в кисні. Висока чутливість до змін концентрації кисню робить нирки особливо сприйнятливими до гіпоксичного ураження.

Реакції ішемічного каскаду в нирках тісно пов'язані з розвитком окиснювального стресу, який є незворотним деструктивним процесом, що призводить до загибелі клітин нефрону та функціональної неспроможності органа. Наслідком ішемії, впливу вільних радикалів чи токсичних речовин є порушення роботи мітохондріального апарату клітин нирок. Функціонально неповноцінні мітохондрії епітеліальних клітин ниркових каналців стають основним джерелом продукції активних форм кисню та азоту, які запускають

каскад мембранно-деструктивних реакцій та апоптотичні сигнальні шляхи [8, 11, 17]. Найбільш багаті на мітохондрії клітини знаходяться в проксимальних та дистальних звивистих каналцях кіркової речовини нирок, а також у висхідній частині петлі Генле, що лежить у зовнішньому шарі мозкової речовини. Прояви порушення функцій цих структур нефрону є ранніми діагностичними критеріями ниркової мітохондріальної дисфункції [6]. Пошкодження проксимального відділу нефрону зумовлює порушення реабсорбції білка з розвитком протеїнурії. Зниження клубочкової фільтрації зумовлює ретенційну азотемію, зростання креатиніну в плазмі крові [3].

У відповідь на зниження рівня кисню, клітини активують транскрипцію гіпоксія-індукованих факторів (HIFs), що необхідно для метаболічної адаптації до гіпоксії шляхом активації синтезу еритропоєтину, ендотеліального фактору росту, гліколітичних ензимів, транспортерів глюкози. Для активації HIFs необхідні активні форми кисню, які генеруються III мітохондріальним комплексом [19, 20, 21]. Мітохондрії є основними продуцентами енергетичних субстратів, у них відбувається аеробний гліколіз та, як наслідок, синтез АТФ. При розвитку гіпоксії процес утворення енергії порушується та головним патобіохімічним компонентом ішемії стає енергодефіцит [10, 18]. Отже, центральною фігурою як пошкоджувальних, так і захисних шляхів слід визнати мітохондрії. Тому знання їх функціонування в умовах різних ниркових патологій може допомогти в розробці принципово нових актуальних стратегій захисту нирки.

У зв'язку з викладеним вище, одним із напрямків розробки нефропротекторних технологій є підвищення толерантності нирки до енергодефіциту та окиснювального стресу, направлене на зниження тяжкості пошкодження в умовах їх розвитку. Основними засобами для досягнення цієї мети є засоби з антигіпоксичною, антиоксидантною та мембранопротекторною дією.

Одним із таких засобів є бурштинова кислота, яка поєднує в собі властивості антиоксиданту та антигіпоксанту. Вона окиснюється в системі швидкого метаболічного кластеру та забезпечує інтенсивне постачання додаткових енергетичних еквівалентів в умовах виходу організму за межі фізіологічного оптимуму. Бурштинова кислота є продуктом п'ятої та субстратом шостої реакції циклу Кребса. Окиснення бурштинової кислоти відбувається за допомогою ферменту сукцинатдегідрогенази (СДГ). Активація окиснення бурштинової кислоти призводить до активації синтезу АТФ. Другим важливим ферментом є лактатдегідрогеназа (ЛДГ), яка каталізує зворотну реакцію перетворення лактату в піруват. В умовах адекватної оксигенації рівновага зміщується в бік пірувату. При гіпоксії реакція зміщується в бік утворення лактату [12].

Бурштинова кислота виконує каталітичну функцію в циклі Кребса, знижуючи концентрацію в

крові лактату та цитрату, що накопичуються в клітинах на ранній стадії гіпоксії. При уведенні сукцинату спостерігається підвищення рівня пірувату, що свідчить про зниження швидкості продукції лактату як продукту анаеробного гліколізу. Уведення бурштинової кислоти сприяє відновленню активності ключового ферменту дихального ланцюга мітохондрій цитохромоксидази, що інтенсифікує дифузію кисню в різні органи та тканини, стимулюючи клітинне дихання. У момент активації анаеробного гліколізу і до початку незворотних біохімічних пошкоджень відновлення процесів енергозабезпечення залежить від сукцинату, у тому числі і від екзогенного його уведення.

Бурштинова кислота є основним компонентом багатьох препаратів нового класу – регуляторів енергетичного обміну (РЕО). Застосування бурштинової кислоти у складі комплексної інфузійної терапії хворих на гострий пієлонефрит призводить до зменшення активності ЛДГ, вмісту лактату в сечі та крові, що вказує на її антигіпоксичний ефект та здатність обмежувати розвиток метаболічних ішемічних змін у нирках. Включення препаратів бурштинової кислоти в схеми фармакотерапії сприяє нормалізації показників активності процесів ПОЛ у сироватці крові та сечі, сприяє більш ефективному зменшенню симптомів синдрому ендогенної інтоксикації [7]. Так, показано, що застосування препарату бурштинової кислоти у складі комбінованої терапії хронічного пієлонефриту при гестаційних ускладненнях у вагітних знижує частоту загострень пієлонефриту, сприяє покращанню клінічно-лабораторних показників, скороченню термінів антибіотикотерапії, зменшує частоту гестозу та хронічної внутрішньо-утробної гіпоксії плода [13]. При вивченні ефективності застосування бурштинової кислоти в комплексній реабілітації дітей, які проживають в умовах хронічного впливу іонізуючого випромінювання, виявлено покращання стану нирок за результатами функціональних проб [5]. В експериментах на прикладі гентаміцин-індукованої нефропатії у білих шурів виявлено позитивний вплив уведення бурштинової кислоти на динаміку ниркових функцій. Зокрема, відмічено вірогідне покращення процесів реабсорбції, підтверджене зменшенням показників протеїнурії із вторинною нормалізацією клубочкової фільтрації та зниженням показників і клінічних проявів азотемії [1, 2].

Гострий некроз скелетних м'язів (рабдоміоліз) та зумовлена ним міоглобінурія є досить розповсюдженою патологією, що часто призводить до розвитку гострої ниркової недостатності. При експериментальному рабдоміолізі була доведена центральна роль мітохондрій у розвитку ниркової недостатності та можливість позитивного впливу мітохондріально-адресованих антиоксидантів для запобігання дисфункції нирок [15].

В інших експериментах з метою вивчення ефекту профілактичного прийому бурштинової кислоти був змодельований генералізований амі-

лоїдоз нефропатичного типу. При цьому показано, що застосування бурштинової кислоти зменшує швидкість формування структурних та функціональних ознак амілоїдозу в щурів [4].

Таким чином, в основі універсальної лікувально-профілактичної дії бурштинової кислоти та її сполук лежить модифікувальний вплив на процеси тканинного метаболізму — енергообмін, клітинне дихання, систему прооксидатно-антиоксидантної рівноваги, синтез білків. Такі властивості дозволили деяким авторам віднести бурштинової кислоти до лікувально-профілактичних препаратів нового покоління, сфера застосування яких постійно розширюється [16].

Література

1. Владимирова М.П. Корекція гентаміцинової нефропатії шляхом введення бурштинової кислоти та предукталу у білих щурів / М.П. Владимирова, С.Г. Котюжинська, Т.В. Корнеєнко [та ін.] // *Акт. пробл. транспорт. мед.* – 2006. – № 2 (4). – С. 40-43.
2. Гоженко А.І. Ефект янтарної кислоти на функцію нирок в умовах гентаміцин-індукованої нефропатії / А.І. Гоженко, М.П. Владимирова, О.А. Топор [та ін.] // *Фізіол. ж.* – 2006. – Т. 52, № 5. – С. 41-46.
3. Федорук О.С. Структурно-функціональні зміни в нирках при нирковій недостатності (огляд літератури) / О.С. Федорук, К.А. Владиченко, В.А. Жуков // *Акт. пробл. транспорт. мед.* – 2006. – № 2 (4). – С. 110-113.
4. Брин В.Б. Влияние янтарной кислоты на функционально-структурное состояние почек при модели генерализованного амилоидоза нефропатического типа. / В.Б. Брин, А.А. Габуева, К.М. Козырев [и др.] // *Кубан. науч. мед. вест.* – 2010. – № 7 (121). – С. 33-37.
5. Гоженко А.И. Влияние приема янтарной кислоты на функциональное состояние почек у детей, подвергшихся хроническому воздействию ионизирующих облучений / А.И. Гоженко, С.И. Доломатов, Л.П. Зубкова [и др.] // *Нефрология.* – 2004. – Т. 8. – С. 51-55.
6. Ершова С.А. Дисфункции митохондрий при нефропатиях у детей / С.А. Ершова // *Нефрология и диализ.* – 2003. – Т. 5, № 4. – С. 344-353.
7. Золотых М.А. Обоснование применения янтарной кислоты для инфузионной терапии у больных острым пиелонефритом с целью коррекции почечной ишемии: автореф. дис. на соиск. уч. степ. канд. мед. наук / М.А. Золотых. – М., 2008. – 22 с.
8. Казаченко А.В. Протекторная и регенерационная терапия при остром и хроническом повреждении почки: автореф. дис. на соискание уч. степени докт. биол. наук / А.В. Казаченко. – М., 2009. – 289с.
9. Кирпатовский В.И. Резистентность почки к ишемическому повреждению и клеточные механизмы адаптации / В.И. Кирпатовский, А.В. Казаченко, Э.К. Яненко // *Урология.* – 2004. – № 2. – С. 72-77.
10. Мазина Н.К. Системный подход к обоснованию применения регуляторов энергетического обмена в схемах фармакотерапии и оздоровления: автореф. дис. на соиск. уч. степ. докт. мед. наук / Н.К. Мазина. – Томск, 2007. – 396 с.
11. Плотников Е.Ю. Митохондрии как центральное звено повреждающих и защитных сигнальных путей при развитии почечной недостаточности: автореф. дис. на стиск. уч. степ. докт. биол. наук / Е.Ю. Плотников. – М., 2009. – 325 с.
12. Свободнорадикальные процессы и воспаление (патогенетические, клинические и терапевтические аспекты). Учебное пособие для врачей / Т.В. Сологуб, М.Г. Романцов, Н.В. Кремень [и др.]. – М.: Академия Естествознания, 2008. – 85 с.
13. Цха Е.Ю. Применение препарата – регулятора энергетического обмена в комплексной фармакотерапии хронического пиелонефрита у беременных женщин: автореф. дис. на соиск. уч. степ. канд. мед. наук / Е.Ю. Цха. – Томск, 2009. – 16 с.
14. Чеснокова Н.П. Современные представления о патогенезе гипоксий. Классификация гипоксий и пусковые механизмы их развития / Н.П. Чеснокова, Е.В. Понукалина, М.Н. Бизенкова // *Соврем. наукоемкие технологии.* – 2006. – № 5. – С. 23-27.
15. Чупыркина А.А. Роль митохондрий в развитии окислительного стресса при экспериментальном рабдомиолизе: автореф. дис. на соиск. уч. степ. канд. биол. наук / А.А. Чупыркина. – М., 2012. – 23 с.
16. Яковлев А.Ю. Реамберин в практике инфузионной терапии критических состояний / А.Ю. Яковлев. – М., 2009. – 20с.
17. Alcasar, J. M. Clinical charastenstics of ischaemic renal disease / J. M. Alcasar, R. Mann, A.F. Gomel-Campdei // *Nephrol. Dial. Transplant.* – 2001. – Vol. 16 (suppl 1). – P. 74-77.
18. Chandel N.S. Mitochondrial regulation of oxygen sensing / N.S. Chandel // *Adv. Exp. Med. Biol.* – 2010. – Vol. 661. – P. 339-354.
19. Gunaratnam L. HIF in kidney disease and development / L. Gunaratnam, J.V. Bonventre // *J. Am. Soc. Nephrol.* – 2009. – Vol. 20, № 9. – P. 1877-1887.
20. Nangaku M. Hypoxia and hypoxia-inducible factor in renal disease / M. Nangaku, R. Inagi, T. Miyata // *Nephron. Exp. Nephrol.* – 2008. – Vol. 110, № 1. – P. 1-7.
21. Stowe D.F. Mitochondrial reactive oxygen species production in excitable cells: modulators of mitochondrial and cell function / D.F. Stowe, A.K. Camara // *Antioxid. Redox. Signal.* – 2009. – Vol. 1, № 6. – P. 1373-1414.

ПРИМЕНЕНИЕ ПРЕПАРАТОВ ЯНТАРНОЙ КИСЛОТЫ В СОСТАВЕ КОМПЛЕКСНОЙ ТЕРАПИИ ПАТОЛОГИИ ПОЧЕК*Т.С. Щудрова, И.И. Заморский*

Резюме. В статье обобщены современные литературные данные о патобиохимических механизмах прогрессирования патологии почек, обоснованы перспективы применения препаратов янтарной кислоты для профилактики и комплексного лечения острых и хронических заболеваний почек.

Ключевые слова: острые и хронические заболевания почек, янтарная кислота, фармакотерапия.

THE USE OF THE SUCCINIC ACID IN MULTIMODALITY THERAPY OF KIDNEY PATHOLOGY*T.S. Shudrova, I.I. Zamorskii*

Abstract. The paper has summarized present day bibliographical findings about the pathobiochemical mechanisms of kidney pathology progression, multimodality perspectives of the use of succinic acid for the prevention and a multimodality treatment of acute and chronic kidney diseases are substantiated.

Key words: acute and chronic renal diseases, succinic acid, pharmacotherapy.

Bukovinian State Medical University (Chernivtsi, Ukraine)

Рецензент – доц. Н.Д. Філіпець

Buk. Med. Herald. – 2012. – Vol. 16, № 3 (63), part 2. – P. 246-249

Надійшла до редакції 27.08.2012 року

© Т.С. Щудрова, І.І. Заморський, 2012

УДК 577.1:616.61:615.322

*Л.В. Яковлева, Н.С. Чорна, Д.М. Бабенко***СТАН ПРООКСИДАНТНО-АНТИОКСИДАНТНОЇ СИСТЕМИ ТА ФУНКЦІЇ НИРОК ЩУРІВ ПІД ВПЛИВОМ ГУСТОГО ЕКСТРАКТУ З ЛИСТЯ БЕРЕЗИ БОРОДАВЧАСТОЇ НА ТЛІ ОТРУЄННЯ ТЕТРАХЛОРМЕТАНОМ**

Національний фармацевтичний університет, м. Харків, Україна

Резюме. У нирках щурів, уражених тетрахлорметаном (ТХМ), спостерігали вірогідне збільшення накопичення продуктів перекисного окиснення ліпідів (ПОЛ) та компенсаторну активацію антиоксидантної системи (АОС). При цьому спостерігали підвищення концентрації білка в сечі та зниження функціональної активності нирок. Уведення, одночасно з ТХМ, густого екстракту з листя берези бородавчастої (ГЕЛББ) та

препарату порівняння драже „Канефрон Н” шурам зменшувало отруйну дію ТХМ, що характеризувалося меншим зрушенням прооксидантно-антиоксидантної системи та покращенням функціональної активності нирок.

Ключові слова: перекисне окиснення ліпідів, функція нирок, чистий екстракт з листя берези бородавчастої.

Вступ. Хронічні захворювання нирок (ХЗН) у всьому світі є проблемою охорони здоров'я, тому що підходи до їх лікування є найдорожчими в медицині [1]. В останній час основною причиною виникнення ХЗН є цукровий діабет, у розвитку і ускладненнях якого велике значення надають активації вільнорадикальних процесів [1]. Дослідники підтверджують чітку паралель між ступенем порушення процесів ПОЛ і виразністю патології діабетичної нефропатії (ДН) [1]. Зсув у бік ПОЛ і зменшення активності антиоксидантної ланки призводить до структурної перебудови мембран, у тому числі і ниркового фільтра, та зміни їх фізичного стану і проникності мембран [1]. Найбільш поширеним прооксидантом, який використовують при моделюванні ураження нирок за умов активації вільнорадикальних процесів, є ТХМ [1]. Об'єкт дослідження – ГЕЛББ, до складу якого входять

поліфеноли (природні антиоксиданти), вивчається нами як нефропротектор при ДН.

Мета дослідження. Вивчення антиоксидантної активності ГЕЛББ порівняно з драже „Канефрон Н”.

Матеріал і методи. Експеримент проводили на 28 білих безпородних щурах-самцях масою тіла 180-200 г, які були розподілені на чотири групи по сім тварин у кожній: негативний контроль (НК); позитивний контроль (ПК); ПК + ГЕЛББ; ПК + драже „Канефрон Н”. Патологію моделювали підшкірним введенням 50 % олійного розчину ТХМ у дозі 0,7 мл/100 г. ГЕЛББ вводили за 1 годину до введення токсину в дозі 7 мг/кг на добу, доза отримана в попередніх скринінгових дослідженнях. Драже „Канефрон Н” вводили в такому ж режимі в дозі 20 мг/кг на добу. Доза драже „Канефрон Н” для щурів розра-

© Л.В. Яковлева, Н.С. Чорна, Д.М. Бабенко, 2012