

Міністерство охорони здоров'я України  
Буковинський державний медичний університет

**БУКОВИНСЬКИЙ**  
**МЕДИЧНИЙ**  
**ВІСНИК**

---

---

Український науково-практичний журнал

Заснований у лютому 1997 року

Видається 4 рази на рік

**ТОМ 16, № 3 (63), ч. 2**

---

**2012**

**Редакційна колегія:**

головний редактор Т.М. Бойчук,

Ю.Т. Ахтемійчук, Л.О. Безруков, О.І. Волошин, І.І. Заморський,

О.І. Івашук (заступник редактора), Т.О. Ілащук,

А.Г. Іфтодій, І.Ф. Мещишен, В.П. Польовий,

Р.В. Сенютович, І.Й. Сидорчук,

В.К. Ташук (відповідальний секретар), С.С. Ткачук

О.І. Федів (відповідальний секретар), Г.І. Ходоровський

**Наукові рецензенти:**

проф. І.І. Заморський, проф. Р.В. Сенютович,

проф. О.І. Федів

**Чернівці: БДМУ, 2012**

### Редакційна рада:

К.М. Амосова (Київ), В.В. Бойко (Харків), А.І. Гоженко (Одеса),  
Г.В. Дзяк (Дніпропетровськ), В.М. Єльський (Донецьк),  
В.М. Запорожан (Одеса), В.М. Коваленко (Київ),  
Л.Я. Ковальчук (Тернопіль), І.Р. Кулмагамбетов (Караганда),  
З.М. Митник (Київ), В.І. Паньків (Київ),  
В.П. Черних (Харків)

Видається згідно з постановою вченої ради Буковинського державного  
медичного університету (протокол № 1 від 30 серпня 2012 року)

Буковинський медичний вісник  
(Бук. мед. вісник) –  
науково-практичний журнал,  
що рецензується  
Bukovinian Medical Herald  
(Buk. Med. Herald)

Заснований у лютому 1997 р.  
Видається 4 рази на рік

Founded in February, 1997  
Published four times annually

Мова видання: українська,  
російська, англійська

Сфера розповсюдження  
загальнодержавна, зарубіжна

Свідоцтво про державну  
реєстрацію:  
серія КВ №15684-4156 ПР  
від 21.09.2009

Постановою президії ВАКу України  
від 14 жовтня 2009 року №1–05/4  
журнал "Буковинський медичний  
вісник" включено до переліку  
наукових фахових видань України,  
в яких можуть публікуватися  
результати дисертаційних робіт на  
здобуття наукових ступенів доктора  
і кандидата медичних наук

Адреса редакції: 58002, Чернівці,  
пл. Театральна, 2  
Тел.: (0372) 55-37-54, 54-36-61,  
52-40-78, 52-65-59  
Факс: (0372) 55-37-54  
e-mail: bmv@bsmu.edu.ua

Адреса електронної версії  
журналу в Internet:  
<http://www.bsmu.edu.ua>

Секретар редакції  
І.І. Павлуник  
Тел.: (0372) 52-40-78

# Матеріали науково-практичної конференції з міжнародною участю “Фармакологія, фізіологія і патологія нирок”, присвяченої пам’яті професора Іванова Ю.І. та професора Пахмурного Б.А.

---

---

## Глубокоуважаемые и дорогие коллеги!

Много лет тому назад в 1965 г. акад. В.Н. Черниговский обратился ко мне с предложением организовать Проблемную комиссию по физиологии почки и водно-солевого обмена в составе Объединенного научного совета по проблемам физиологии человека и животных АН СССР. В том же году Комиссия была создана, в нее вошли исследователи из различных республик СССР. Среди знакомых Вам имен в ее составе были



А.К. Мерзон (Донецк), Е.Б. Берхин (Барнаул), Б.Е. Есипенко (Киев) и др. Год спустя, в 1966 г. Комиссия провела конференцию по физиологии почки и водно-солевого обмена, в 70-е гг. мы стали чередовать проведение конференций, школ и симпозиумов. До сих пор в памяти всплывают прекрасно организованные конференции в Чернигове и Черновцах, школы по физиологии почки в Трускавце и Моршине.

Пришло новое поколение исследователей почки, и в 70-е гг. большой вклад в изучение функции почек внесли Б.А. Пахмурный, Л.Н. Иванова, Ю.И. Иванов, В.Б. Брин, Л.В. Хорунжая, С.И. Рябов, Н.А. Томилина, И.П. Ермакова... В конференциях и школах физиологии, фармакологи и патологи участвовали вместе с нефрологами-клиницистами Е.М. Тареевым, Е.И. Тареевой, М.Я. Ратнер, М.С. Игнатовой и др. На этих научных собраниях заслушивали доклады и лекции, присутствовали сотни исследователей почки из разных уголков страны.

После периода перемен 90-х гг. к счастью вновь стал возрождаться интерес к совместной работе, проведению школ и конференций. Их роль в воссоздании общности тех, кто увлечен изучением функций почки, очевидна. Особенное значение имеет сохранение потенциала научных школ, их проведение, становление ярких лидеров нашего направления науки в разных странах, таких как профессор А.И. Гоженко на Украине.

В Вашем научном собрании участвуют специалисты городов, где традиционно развивалась нефрология – Черновцы, Киев, Одесса, Львов, Трускавец и др. Не сомневаюсь, что участники Вашей конференции услышат новые научные идеи, результаты новых исследований, узнают новые имена.

Желаю успеха в работе конференции и искренне убежден, что сохранение и развитие наших научных, творческих контактов будет полезно для всех, кто любит почку, стремится познать секреты ее функций.

*Академик РАН Ю.В. Наточин*

#### **Уважаемые коллеги!**

Позвольте выразить Вам сердечную благодарность в связи с тем, что Вы организовали и проводите конференцию, посвященную памяти профессоров Б.А.Пахмурного и Ю.И.Иванова. Надеемся, что школы и традиции, заложенные этими прекрасными учеными и педагогами, будут параллельно поддерживаться как в Барнауле, так и в Черновцах. Несмотря на то, что в этот раз мы не сможем приехать, в будущем будем рады встретиться на Вашей или на нашей площадке.

Желаем успехов в проведении конференции и в научно-исследовательской работе, начатой основоположниками.



*По поручению сотрудников,  
ректор Алтайского медицинского университета  
Брюханов Валерий Михайлович*

УДК 615 (091)

*Р.Б. Косуба, І.І. Заморський, А.Є. Петрюк***ПРОФЕСОР Ю.І. ІВАНОВ – ЗАСНОВНИК НАУКОВОГО НАПРЯМУ  
ФАРМАКОЛОГІЇ ВОДНО-СОЛЬОВОГО ОБМІНУ І ФУНКЦІЇ НИРОК**

Буковинський державний медичний університет, м. Чернівці, Україна

**Резюме.** У статті висвітлено сторінки життєвої і професійної біографії проф. Ю.І. Іванова, талановитого науковця зі світовим ім'ям у галузі фізіології, патофізіології та фармакології водно-сольового обміну і функції нирок, який упродовж 25 років завідував кафедрою фармакології Чернівецького медичного інституту (нині – університету).

**Ключові слова:** професор Ю.І. Іванов, Чернівецький медичний інститут, історія фармакології, натрійуретичний фактор, фармакологія водно-сольового обміну.



15 років минуло з того часу, коли відійшов у вічність проф. Ю.І. Іванов, залишившись живим у пам'яті всіх, хто його знав як чуйну людину, вірного друга, талановитого педагога, винахідливого експериментатора і новатора. Ім'я проф. Ю. І. Іванова ввійшло у світову науку.

Ю.І. Іванов – автор близько 150 наукових і навчально-методичних праць, у тому числі – двох підручників (з патофізіології, фармакології) у співавторстві, трьох методичних посібників для студентів медичних вишів. Три його монографії стали настільними посібниками для науковців різних галузей біології і медицини. Під керівництвом проф. Ю.І. Іванова виконано три докторських і 13 кандидатських дисертацій зі спеціальностей „фармакологія”, „фізіологія людини і тварин”, „нормальна фізіологія”, „патологічна фізіологія”, „внутрішні хвороби”, „кардіологія”, „акушерство і гінекологія”.

Ю.І. Іванов народився 13 лютого 1935 р. у м. Туринську Свердловської області (Росія) у сім'ї службовців. Після закінчення в 1961 р. лікувально-профілактичного факультету Свердловського медичного інституту розпочав свою кар'єру як лікар-ординатор у протитуберкульозному дис-

пансері м. Свердловська. З 1962 по 1967 рр. працював асистентом кафедри фармакології Алтайського медичного інституту в м. Барнаул. Під керівництвом проф. Ю.Б. Берхіна, відомого спеціаліста в галузі фармакології водно-сольового обміну і функції нирок, виконав кандидатську дисертацію „Влияние кортизона и преднизолона на функции почек и водно-солевой обмен” (1967 р.). У 1968 р. за виробничої необхідності Ю.І. Іванов призначений наказом ректора, а згодом обраний за конкурсом на посаду доцента кафедри нормальної фізіології цього ж інституту, а за сумісництвом – виконує обов'язки заступника декана лікувального факультету. У 1969 р. на запрошення завідувача кафедри патологічної фізіології проф. Б.А. Пахмурного, з яким разом працювали в Барнаулі на кафедрі фармакології Алтайського медінституту, переїздить в Україну, Чернівці. Тут три роки працює доцентом кафедри патологічної фізіології Чернівецького медінституту і, знову ж таки, суміщає роботу на цій посаді з роботою заступника декана лікувального факультету.

У жовтні 1972 р. Ю.І. Іванов обраний за конкурсом на вакантну посаду завідувача кафедри фармакології, яку очолював до останніх днів життя. У 1974 р. захистив докторську дисертацію „Механизм измененной функции почек при увеличении объема внеклеточной жидкости (роль натрийуретического фактора)”, а в 1978 р. одержав звання професора кафедри фармакології.

Завдяки Ю.І. Іванову науковий напрям кафедри фармакології, яка до того тривалий час займалася фармакологічним скринінгом сполук нового синтезу, був перепрофільований на вивчення натрійуретичного фактора (НУФ), його ролі в регуляції водно-сольового обміну і функції нирок, а також на пошук ліків сечогінної дії. Співробітникам кафедри довелося опанувати складні питання фізіології та патофізіології водно-сольового обміну і функції нирок. На кафедрі регулярно проводилися наукові засідання, а також спільні семінари з науковцями кафедри патологічної фізіології, де на той час під керівництвом проф. Б.А. Пахмурного зібралися молоді, завзяті, амбітні науковці, які в подальшому стали

професорами і очолили наукові колективи (Г.І. Кокочук, А.І. Гоженко, Т.В. Стрикаленко, О.О. Свірський та ін.).



Колектив кафедри фармакології Чернівецького медичного інституту (1974 р.)

Зліва направо нижній ряд: доцент Т.Л. Невська, завідувач кафедри доцент Ю.І. Іванов, асистент Р.Б. Косуба; середній ряд – препаратор П.Я. Пачі, лаборант Г. Зацерковна, старший лаборант А.В. Щербініна; верхній ряд – асистенти В.Ф. Орловський, В.І.Кучер

Проф. Б.А. Пахмурний та проф. Ю.І. Іванов першими в Україні почали розробляти проблему водно-сольового обміну і функції нирок. У 1974 р. вони виступили організаторами IV Всесоюзної конференції з водно-сольового обміну і функції нирок. До Чернівців з'їхалися провідні фахівці з Москви, Ленінграда, Новосибірська, Саратова, Куйбишева, Барнаула, Чебоксар та інших міст Радянського Союзу (Ю.В. Наточин, Ю.Б. Берхін, О.О. Лебедєв, М.М. Ратнер, Я.Ю. Багров, Г.Д. Анікін та ін.).

У науковій лабораторії кафедри фармакології та клініках інституту під керівництвом Ю. І. Іванова виконувалися дисертації, які розкривали особливості волюморегуляції при різних патологічних станах: експериментальній патології печінки (Л.І. Гапон), токсикозах вагітності (В.М. Марущак), експериментальній гіпертензії (В.Ф. Орловський), хронічній недостатності кровообігу (В.Г. Симонія), злоякісних новоутвореннях шлунка (Г.В. Боднар), гіпертиреозі (В. С. Мостовий), гострому зменшенні маси ниркової паренхіми (В. М. Коновчук). На кафедрі вивчали також особливості волюморегуляції в організмі тварин у порівняльно-фізіологічному аспекті (В. В. Парфенюк), досліджували механізми дії НУФ на нирки (А. Є. Петрюк) та транспорт електролітів через біомембрани (Н. П. Тереножкіна), зміни водно-сольового обміну і діяльності нирок при збільшенні об'єму рідини в організмі різними шляхами (А. В. Михальський), а також за умов невагомості (В. С. Гуньков).

Кафедра фармакології співпрацювала з іншими кафедрами інституту – біології, гістології, онкології, акушерства і гінекології, військовою кафедрою та ін. Особливо плідною виявилася

співпраця з проф. І. К. Владковським, що завідував кафедрою пропедевтики внутрішніх хвороб. На цій кафедрі почали виконувати дослідження щодо ролі порушень волюморегулювальної функції нирок у генезі гіпертонічної хвороби, ішемічної хвороби серця тощо.

Завдяки зусиллям проф. Ю. І. Іванова на кафедрі фармакології з'явилося необхідне обладнання: полум'яний фотометр, фотоелектроколориметр, центрифуги і ваги, апарат для дозованої перфузії, ультратермостати, обмінні клітки для утримання тварин і збору сечі, рН-метр, зі станції переливання крові взяли апарат для ліофільної сушки, стіл із рентген-кабінету пристосували для дослідження волюморегуляції при змінах положення тіла. Для стимуляції об'ємних рецепторів застосовували не тільки введення рідини в організм, що не завжди доцільно, а й інші методи, що впливають на перерозподіл крові і збільшення її об'єму в судинах грудної клітки (занурення людини у воду, суха імерсія, перехід з орто- в кліно-стат, моделювання стану невагомості в наземних умовах, дихання через фільтруючий протигаз, використання надувного протиперенавантажного костюма та ін.). Досліди проводили на різних тваринах (жабах, мишах, щурах, голубах, кролях, собаках). Були апробовані методики, які дозволяли вивчати потоки транспорту електролітів через біомембрани: у дослідях *in vitro* (шкіра жаби, мембрани еритроцитів, сечовий міхур) (роботи Н.П. Тереножкіної); у модельних дослідях *in vitro*



Учасники Всесоюзної школи з водно-сольового обміну і функції нирок

Зліва направо – професори Б.А. Пахмурний, Г.Д. Анікін, Ю.Б. Берхін, (-), Ю.І. Іванов, Б.Я. Варшавський, В.М. Брюханов (Моршин, 1977 р.)

на акумулюючому препараті слизової кишки – методом „вивернутих мішечків” та в дослідях *in situ* – методом прижиттєвої перфузії петель кишечнику тварин (роботи Р.Б. Косуби). Для похвилинного збору сечі широко застосовували операцію „мікроцистис” та ін.

Керований проф. Ю. І. Ивановим колектив одним із перших у світі, єдиний в Україні й колишньому СРСР, почав вивчення фізіологічної ролі та фармакології натрійуретичного фактора (гормону) і досяг вагомих результатів у цій галузі. На підставі проведених досліджень Ю. І. Иванов був переконаний, що при збільшенні об'єму позаклітинної рідини і стимуляції волноморецепторів в організмі продукується натрійуретична субстанція, яка сприяє збільшенню натрійурезу та екскреції води з організму. Експериментальними дослідженнями Ю. І. Иванова та співробітників кафедри доведено, що місцем продукції НУФ є печінка, – всупереч поглядам зарубіжних дослідників, які стверджували, що НУФ виробляється в ЦНС (у гіпофізі). Виступаючи в 1980 – 1981 рр. на міжнародних симпозиумах у Братиславі, Берліні та на всесоюзних наукових форумах, Ю.І. Иванов переконливо доводив печінкове походження НУФ.

Нагороджений знаком „Изобретатель СССР”, проф. Ю. І. Иванов душею любив експеримент і мав технічну жилку, дбайливо ставився до обладнання й умів сам його полагодити. Він – автор понад 20 раціоналізаторських пропозицій, двох винаходів. Розроблені способи стимуляції НУФ в організмі та добре апробовані методи його біологічного тестування і дотепер використовуються в наукових лабораторіях. Проф. Ю.І. Иванов був референтом ВИНІТИ (Всесоюзного інституту науково-дослідної і технічної інформації), завдяки чому кафедра фармакології Чернівецького медичного інституту завжди була обізнана з новітніми науковими розробками. Усією інформацією, якою Ю.І. Иванов збагачувався у своїх наукових відрядженнях, він щиро ділився з колективом кафедри.

На кафедрі проводилися скринінгові дослідження функцій нирок за дії хімічних сполук нового синтезу, мінеральних вод („Нафтуса”, „Моршинська”), лікарських рослин Буковини, а також вивчали вплив на функції нирок і водно-сольовий обмін різних лікарських засобів: жовчогінних засобів (В.Є. Яковлев), оротату калію (Л.І. Власик), блокаторів кальцієвих каналів (Н.Д. Філіпець), вітамінних та інших препаратів (Т.Л. Невська, А.В. Щербініна). Дослідження екстраренальної дії НУФ експериментально обґрунтувало перспективність розробки фармакології транспорту води та електролітів у кишечнику як нового напрямку в теоретичній та клінічній медицині (Р.Б. Косуба).

Надто великим було бажання виділити НУФ у чистому вигляді, розшифрувати його хімічну будову, створити природний сечогінний препарат – стимулятор натрійурезу. З цією метою проф. Ю.І. Иванов налагоджував наукові зв'язки з колега-

ми із суміжних галузей, які працювали в лабораторії хімії білка Київського НДІ молекулярної біології АН УРСР, у лабораторії 4-го Головного управління МОЗ СРСР, у Центрі авіакосмічної медицини, у Чернівецькому державному університеті, у радіонуклідній лабораторії Івано-Франківського медичного інституту та ін. На кафедрі фармакології цим питанням спеціально займався доцент В.І. Кучер. Він, зокрема, встановив, що НУФ, виділений з артеріальної крові собак, не інактивується при кип'ятінні, заморожуванні, осадженні білків у плазмі крові трихлороцтовою кислотою, однак руйнується при інкубації з трипсином, хімотрипсином і тромбіном. Подальше вивчення НУФ засвідчило, що це ендогенна речовина пептидної природи. Розроблений згодом метод тривалого зберігання НУФ дозволив близько підійти до виділення його в чистому вигляді, проте через об'єктивні причини подальші дослідження було припинено.

У 1983 р. на кафедрі вперше організовано викладання курсу клінічної фармакології, яким завідував досвідчений фармаколог доцент В.І. Кучер. Клінічною базою для викладання дисципліни став обласний госпіталь інвалідів Великої Вітчизняної війни.

Проф. Ю.І. Иванов був піонером з упровадження обчислювальної техніки в наукові дослідження та навчальний процес. У 1989 р. на кафедрі проведено Республіканську школу молодих учених-фармакологів „Сучасні підходи до комп'ютеризації досліджень у фармакології”. У 1990 р. Ю.І. Иванов видав монографію „Статистическая обработка результатов медико-биологических исследований на микрокалькуляторах по программам”, а в 1993 р. організував при кафедрі фармакології комп'ютерний клас, для якого були розроблені контролюючі і навчальні програми для роботи на комп'ютерах і мікрокалькуляторах.

У 1995 р. проф. Ю.І. Иванову за внесок у розвиток медичної науки та підготовку наукових кадрів присвоєне почесне звання „Заслужений діяч науки і техніки України”.

Проф. Ю.І. Иванов був яскравою особистістю й не обмежувався вузькопрофесійними інтересами – він добре знав іноземні мови, писав вірші, складав пісні, грав на скрипці й фортепіано, був ініціатором проведення музично-поетичних вечорів відпочинку викладачів і студентів. Попри те мав і неординарні організаторські здібності, вміло налаштовував колектив на виконання науково-педагогічних завдань, які стояли перед кафедрою. Робота на кафедрі кипіла цілодобово. Науковою тематикою кафедри захоплювалися і студенти.

Природа щедро наділила Ю.І. Иванова здатністю передбачати ситуацію, відчувати подих нового, умінням обстоювати свою думку. За все нове він брався з юнацьким запалом і подитячому тішився успіхові. І вже в часи державної незалежності України з готовністю взявся до вивчення української мови. Багато з того доброго, що зроблено в нашому навчальному закладі з

позначкою „вперше”, пов'язане з іменем Ю.І. Іванова.

У колективі проф. Ю.І. Іванова знали й шанували як цілеспрямовану, принципову людину з відкритим характером. Він умів цінувати час, бути вимогливим і доброзичливим, упертим і демократичним водночас, даючи можливість кожному проявити себе.

Студенти любили його як взірцевого лектора – адже він майстерно володів словом і проводив заняття на високому методичному й науковому рівні. Лекції проф. Ю.І. Іванова відзначалися евристичністю й артистизмом: навчальний матеріал він умів „доважувати” цікавинками з історії фармакології та античної міфології. Послухати ці лекції приходили лікарі й фармацевти.

Проф. Ю.І. Іванов був авторитетною людиною не лише серед своїх колег-медиків – його знали й шанували в місті й області.

В останні роки життя він організував мале підприємство „Веста”, що виготовляло ліки з лікарської рослинної сировини. Багато працював над створенням фармацевтичної фірми спільно з підприємцями з Індії з виготовлення ін'єкційних лікарських препаратів.

Зосередившись над реалізацією своїх ідей і планів, Юрій Іванович не помітив, як до нього підкралася страшна недуга. Боротися з нею було вже пізно. 2 червня 1997 р. професор Юрій Іванович Іванов пішов від нас у розквіті творчих сил і задумів.

З 1997 р. до 2002 р. кафедру фармакології очолювала професор Раїса Борисівна Косуба, учениця проф. Ю.І. Іванова. Під її керівництвом продовжено дослідження впливу на функції нирок і водно-сольовий обмін кардіоселективних, вазоактивних лікарських засобів – диметилксантинів, даларгину, тіотриазоліну; захистили кандидатські дисертації І.Г. Кишкан, І.Л. Куковська, О.В. Геруш. У лабораторії кафедри виконано дисертаційну роботу В.В. Гордієнка про онтогенетичні особливості перебудов хроноритмів функції нирок при інтоксикації важкими металами та про способи їх фармакологічної корекції. Наукова тематика проф. Ю.І. Іванова знайшла продовження також у кандидатських дисертаціях О.М. Коровенкової та Ж.М. Гаїни, що впродовж 2004 – 2009 рр. виконувалися на кафедрі фармації під керівництвом завідувача проф. Р.Б. Косуби.

З 2002 р. і дотепер кафедрою фармакології завідує професор Ігор Іванович Заморський, випускник Чернівецького медичного інституту. Під керівництвом проф. І.І. Заморського колектив кафедри вивчає нефропротекторну, нейропротекторну та антигіпоксичну дію лікарських засобів, особливості їх фармакодинаміки за умов гіпоксичних станів, патології нирок та змінених хроноритмів (дослідження О.Г. Кметь, О.М. Горошко, І.Ю. Сопової, С.П. Пасевич, В.Г. Шинкарюка, В.Г. Зеленюка).

З тих, хто особисто знав проф. Ю.І. Іванова і був його співробітником, на кафедрі фармакології зараз працюють професор Р.Б. Косуба, доценти А.Є. Петрюк, Н.Д. Філіпець, І.Г. Кишкан, ст. лаборант А.В. Щербініна.

Згадуючи, яким був проф. Ю.І. Іванов, про нього можна сказати словами античного прислів'я – *Homo doctus in se semper divitias habet* – вчена людина завжди має багатство в собі самому, вона багата душею. Таке багатство мав у собі Юрій Іванович і готовий був ділитися ним з дорогими йому людьми.

#### Список авторефератів дисертацій, захищених під керівництвом проф. Ю. І. Іванова

1. *Власык Л.И.* Механизм действия калия оротата на водно-солевой обмен и функцию почек: автореф. дис. на соиск. учен. степ. канд. мед. наук: спец. 14.00.25 “Фармакология” / Л.И. Власык. – К., 1989. – 19 с.
2. *Гапон Л.И.* Особенности волюморегуляции при экспериментальной патологии печени: автореф. дис. на соиск. учен. степ. канд. мед. наук: спец. 14.00.16 “Патологическая физиология” / Л.И. Гапон. – Черновцы, 1975. – 15 с.
3. *Гапон Л.И.* Ранние нарушения регуляции объема жидкости в организме при диффузных заболеваниях печени (Роль натрийуретического гормона): автореф. дис. на соиск. учен. степ. докт. мед. наук: спец. 14.00.05 “Внутренние болезни” / Л.И. Гапон. – Томск, 1990. – 43 с.
4. *Коновчук В.Н.* Особенности волюморегуляции при экспериментальном уменьшении массы почечной паренхимы: автореф. дис. на соиск. учен. степ. канд. мед. наук: спец. 14.00.18 “Патологическая физиология” / В.Н. Коновчук. – Львов, 1982. – 22с.
5. *Коновчук В.М.* Участь лімфатичної системи в регуляції водно-сольового обміну в нормі та патології: автореф. дис. на здобуття наукового ступеня докт. мед. наук: спец. 14.00.16 “Патологічна фізіологія” / В.М. Коновчук. – К., 1993. – 34 с.
6. *Косуба Р.Б.* Фармакологические аспекты транспорта воды и электролитов в кишечнике: автореф. дис. на соиск. учен. степ. докт. мед. наук: спец. 14.00.25 “Фармакология” / Р.Б. Косуба. – К., 1990. – 43 с.
7. *Марущак В.М.* Влияние комплексной терапии поздних токсинев беременных на регуляцию почками постоянства объема жидкости в организме: автореф. дис. на соиск. учен. степ. канд. мед. наук: спец. 14.00.01 “Акушерство и гинекология” / В.М. Марущак. – К., 1978. – 17 с.
8. *Михальский А.В.* Механизм измененной водно-солевого обмена и деятельности почек при увеличении объема жидкости в организме: автореф. дис. на соиск. учен. степ. канд. мед. наук: спец. 14.00.17 “Нормальная физиология” / А.В. Михальский. – Львов, 1989. – 21 с.
9. *Мостовой В.С.* Особенности волюморегуляции при гипертиреозидизации: автореф. дис. на соиск. учен. степ. канд. мед. наук: спец.



- 14.00.16 “Патологическая физиология” / В.С. Мостовой. – К., 1982. – 20 с.
10. Орловский В.Ф. Особенности волюморегуляции при экспериментальной гипертензии: автореф. дис. на соиск. учен. степ. канд. мед. наук: спец. 14.00.16 “Патологическая физиология” / В.Ф. Орловский. – К., 1979. – 20 с.
11. Парфенюк В.В. Механизм изменений функции почек при увеличении объема внеклеточной жидкости у лягушек, голубей и крыс: автореф. дис. на соиск. учен. степ. канд. биол. наук: спец. 14.00.17 “Нормальная физиология” / В.В. Парфенюк. – К., 1981. – 22 с.
12. Петрюк А.Е. Механизм действия натрийуретического фактора на почки: автореф. дис. на соиск. учен. степ. канд. мед. наук: спец. 14.00.25 “Фармакология” / А.Е. Петрюк. – К., 1986. – 23 с.
13. Симония Т.В. Особенности волюморегуляции и значения натрийуретического фактора при хронической недостаточности кровообращения: автореф. дис. на соиск. учен. степ. канд. мед. наук: спец. 14.00.06 “Кардиология” / Т.В. Симония. – Тбилиси, 1987. – 27 с.
14. Тереножкина Н.П. Натрийуретический фактор и механизм его влияния на транспорт электролитов: автореф. дис. на соиск. учен. степ. канд. биол. наук: спец. 03.00.13 “Физиология человека и животных” / Н.П. Тереножкина. – К., 1987. – 21 с.
15. Філінець Н.Д. Порівняльний вплив деяких блокаторів кальцієвих каналів на показники волюморегуляції та функції нирок: автореф. дис. на здобуття наукового ступеня канд. мед. наук: спец. 14.03.15 “Фармакологія” / Н.Д. Філінець. – К., 1997. – 16 с.
16. Яковлев В.Е. Влияние желчегонных средств (дегидрохолевой кислоты, фламина и селенита натрия) на экскреторную функцию почек и процессы волюморегуляции в норме и при экспериментальной дистрофии печени: автореф. дис. на соиск. учен. степ. канд. мед. наук: спец. 14.00.25 “Фармакология” / В.Е. Яковлев. – К., 1978. – 24 с.

#### ПРОФЕССОР Ю.И. ИВАНОВ – ОСНОВАТЕЛЬ НАУЧНОГО НАПРАВЛЕНИЯ ФАРМАКОЛОГИИ ВОДНО-СОЛЕВОГО ОБМЕНА И ФУНКЦИИ ПОЧЕК

*Р.Б. Косуба, И.И. Заморский, А.Е. Петрюк*

**Резюме.** В статье описаны страницы жизни и профессиональной деятельности проф. Ю.И.Иванова, талантливого ученого с мировым именем в области физиологии, патофизиологии и фармакологии водно-солевого обмена и функции почек, который в течении 25 лет заведовал кафедрой фармакологии Черновицкого медицинского института (ныне университета).

**Ключевые слова:** профессор Ю.И. Иванов, Черновицкий медицинский институт, история фармакологии, натрийуретический фактор, фармакология водно-солевого обмена.

#### PROFESSOR YU.I. IVANOV – THE FOUNDER OF A SCIENTIFIC TREND OF THE PHARMACOLOGY OF WATER – SALT METABOLISM AND THE RENAL FUNCTION

*R.B. Kosuba, I.I. Zamors'kii, A.Ye. Petriuk*

**Abstract.** The paper deals with the pages of the life and professional biography of Prof. Yu.I.Ivanov, a talented researcher with a worldwide name in the field of physiology, pathophysiology and the pharmacology of water-salt metabolism and the renal function who headed the Department of Pharmacology of the Chernivtsi Medical Institute (now the University) for 25 years.

**Key words:** Professor Yu.I. Ivanov, Chernivtsi Medical Institute, history of pharmacology, natriuretic factor, pharmacology of water-salt metabolism.

Bukovinian State Medical University (Chernivtsi, Ukraine)

Рецензент – проф. Л.І. Власик

Buk. Med. Herald. – 2012. – Vol. 16, № 3 (63), part 2. – P. 5-9

Надійшла до редакції 17.07.2012 року

УДК 016:616-092

*Ю.Є. Роговий, Л.О. Філіпова, В.А. Дорошко, К.В. Слободян***ПАХМУРНИЙ БОРИС АНДРІЙОВИЧ – ОСНОВОПОЛОЖНИК  
ЧЕРНІВЕЦЬКОЇ ШКОЛИ ПАТОФІЗІОЛОГІЇ НИРОК  
ТА ВОДНО-СОЛЬОВОГО ОБМІНУ**

Буковинський державний медичний університет, м. Чернівці, Україна

**Резюме.** Висвітлено життєвий та науковий шлях (1966-1980) завідувача кафедри патологічної фізіології. Зосереджено увагу на тому, що Чернівецька школа патологічної фізіології нирок та водно-сольового обміну розпо-

чала свій шлях із 1966 року із приїздом на Буковину вченого від Бога – Пахмурного Бориса Андрійовича

**Ключові слова:** Пахмурний Б.А., життєвий шлях, наукова діяльність, патологія нирок та водно-сольовий обмін.



Учений з великої букви, видатний науковець, досвідчений організатор і просто чудова людина – Борис Андрійович Пахмурний зробив вагомий внесок у розвиток вищої медичної освіти та вітчизняної науки [2].

Борис Андрійович Пахмурний народився 15 грудня 1931 року в сім'ї сільських інтелігентів – лікаря Андрія Терентійовича та вчительки біології Оксани Іванівни Пахмурних у селі Станіславці, що на Херсонщині.

У 1937 році сім'я переїхала до Одеси, де майбутній учений стає на першу сходинку свого наукового шляху – йде до першого класу школи № 35.

У 1941 році в життя людей увірвалася Друга світова війна і внесла свої жорстокі корективи. Батька забирають до війська, а мати з двома дітьми (у Бориса Андрійовича був ще брат) покидає велике голодне місто і знову їде в херсонське село Келегеї, де і живе на тимчасово окупованій ворогом території. По війні сім'я знову поселяється в м. Одеса, де Борис закінчує десятирічку середньої школи № 107 і в цьому ж році вступає до Одеського медичного інституту, по закінченні якого двадцятивосьмирічний лікар їде в Алтайський край і працює в практичній медицині. Він працює лікарем станції швидкої допомоги, а по-

тім хірургом санчастини УВС м. Барнаула. Однак поклик до наукових досліджень був настільки потужний, що Борис Андрійович приходить у лабораторію видатного дослідника водно-сольового обміну, фармаколога, професора Берхіна Юхима Борисовича, і з цього часу починається його безпосередня наукова діяльність. З жовтня 1957 року він працює асистентом проф. Берхіна Ю.Б. виконує кандидатську дисертацію на тему "Влияние некоторых фармакологических веществ на функцию интактной и денервированной почек" і 11 червня 1962 р. на спеціалізованій раді Томського медичного інституту її успішно захищає. У жовтні 1964 року наказом ректора Алтайського медінституту призначений виконуючим обов'язки завідувача кафедри патологічної фізіології цього інституту, а в березні 1966 р. присвоєно наукове звання доцента. У 1965 р. завідувач кафедри патологічної фізіології Чернівецького медичного інституту доцент Л.М. Очеленко отримав учене звання професора і виїхав на роботу в Ростов-на-Дону. На цю вакансію був оголошений конкурс, в якому взяв участь доц. Б.А.Пахмурний і переміг. Отже, з 20 грудня 1966 року його зареєстровано на посаду завідувача кафедри патологічної фізіології як обраного за конкурсом. Розпочавши роботу над докторською дисертацією ще в Барнаулі, доцент Б.А.Пахмурний у 1969 році успішно захищає докторську дисертацію на тему "О механизме действия сердечных гликозидов на функцию почек и водно-солевой обмен". У 1971 році ВАК СРСР затверджує доц. Пахмурного Б.А. у вченому званні професора на кафедрі патологічної фізіології Чернівецького медінституту. За клопотанням ректорату від 3.05.71 р. проф. Пахмурний Б.А. призначений проректором з наукової роботи. 18.03.74 р. за власним бажанням Б.А. Пахмурний звільнений наказом № 135Л по Міністерству охорони здоров'я УРСР з посади проректора з оголошенням йому подяки за сумлінну працю [2, 4, 5].

Наказом по інституту № 350 від 4.11.74 р. за сумлінну працю і високі показники в роботі, активну участь у громадському житті проф. Пахмурний Б.А. занесений на дошку Пошани інституту.

Борис Андрійович Пахмурний запрошував викладачів на свої заняття, навчаючи в такий спо-

сіб майстерності викладання патофізіології. Його лекції привертали увагу не лише студентів, а й лікарів-практиків. Він володів аудиторією завдяки широкому використанню відомого педагогічного прийому "Не здивуєш – не навчиш". І він дивував слухачів своїм розумом, ерудицією, загальною культурою, зіставленням протилежних поглядів, парадоксами, абсолютним володінням матеріалу. Він любив студентів, і вони відповідали йому взаємністю.

Під його науковим керівництвом захистили дисертаційні роботи: А.І. Гоженко, Т.В. Стрикаленко, О.О. Свірський, В.А. Кабашнюк та інші.

Завдяки зусиллям професора Б.А. Пахмурного, на кафедрі в Чернівецькому медичному інституті та і в цілому в Україні, були створені засади нового наукового напрямку – патофізіологія нирок та водно-сольового обміну. Так, найбільш активно цей напрямок в Україні розвивається учнями професора Пахмурного Б.А. Для порівняння: у 2000 році відбулися чергові конгреси патофізіологів України та Росії. У матеріалах російського з'їзду була опублікована одна робота з питань патофізіології нирок, а в тезах учнів школи проф. Б.А.Пахмурного були представлені 11 робіт, причому основна кількість (8) – з Чернівців та Одеси.

Той факт, що IV Всесоюзна конференція з патофізіології нирок та водно-сольового обміну (1974) відбулася в Чернівцях, вперше на Україні, є прямим наслідком визнання праць кафедри патологічної фізіології і в першу чергу ролі професора Пахмурного Б.А. у цьому науковому напрямку.

Невпинний розвиток наукового духу школи професора Б.А.Пахмурного та його учнів і послідовників дали можливість представникам Чернівецької та Одеської шкіл патофізіологів взяти активну участь у роботі 5-го Міжнародного Конгресу Патофізіологів (June 28-July 1, 2006 Beijing, China), на якому ухвалена декларація про роль і місце патофізіології в біомедичній культурі, що дає можливість істотно поліпшити вивчення провідної теоретичної дисципліни і в перспективі перейти до її викладання на трьох рівнях: 1) загальна, 2) загальна клінічна, 3) клінічна патофізіологія з кожної практичної спеціальності (клінічна патофізіологія хірургії, клінічна патофізіологія терапії, клінічна патофізіологія стоматології, клінічна патофізіологія акушерства і гінекології та ін.).

Борис Андрійович Пахмурний зробив істотний внесок в історію розвитку кафедри патологічної фізіології, був позитивно налаштований щодо створення клінічної патофізіології. Його публікації, наукові ідеї співзвучні із сучасною головною метою перспективи розвитку навчально-методичної роботи кафедри патофізіології БДМУ, яка полягає в підготовці спеціалістів, здатних в умовах практичної охорони здоров'я клінічно мислити, оперативно приймати рішення як у типових, так і в нестандартних ситуаціях. При цьому патологічна фізіологія як теоретичний фундамент медицини повинна відігравати провідну

роль у формуванні в студентів основ клінічного мислення та виконувати функцію методології клінічних дисциплін з акцентом проведення практичних занять на провідне напруження таких сфер людської свідомості, як мислення та інтелект [4].

Борис Андрійович був і залишається в нашій пам'яті людиною, ученим від Бога, який завжди готовий зрозуміти і допомогти словом та ділом усім, хто цього потребує.

На сьогоднішній день ідеї Бориса Андрійовича Пахмурного реалізуються у виконанні бюджетної науково-дослідної роботи кафедри патологічної фізіології "Патогенетичне лікування дисфункції проксимального відділу нефрона та синдрому втрати іонів натрію із сечею, запобігання розладів клубочково-канальцевого, канальцево-канальцевого балансу та тубуло-гломерулярного зворотного зв'язку за умов впливу екологічно несприятливих чинників", що виконуються, в основному, на базі центральної науково-дослідної лабораторії БДМУ, яка була створена з метою покращання методичного забезпечення та підвищення ефективності наукових досліджень у галузі фундаментальної та клінічної медицини, керуючись Статутом Буковинського державного медичного університету, відповідно до ухвали вченої ради університету від 30.08.2011 р. (протокол № 1) з 01 січня 2012 року при кафедрі патологічної фізіології в межах загальної чисельності університету відповідно до наказу ректора № 09-О від 2.12.2011 р. Пріоритетним напрямом роботи ЦНДЛ є дослідження патофізіології нирок та водно-сольового обміну. Остання включає: 1. Лабораторію патофізіологічних та біохімічних досліджень (відповідальна ст. лаб. Оленович Л.В.) 2. Операційну. Лабораторію дослідження функції нирок (відповідальний доц. Дорошко В.А.). 3. Лабораторію полум'яної фотометрії (відповідальна доц. Філіпова Л.О.). 4. Віварій (відповідальна ас. Дікал М.В.).

Керівник теми: д.мед.н., проф. Роговий Ю.Є., відповідальний виконавець: к.мед.н., доц. Дорошко В.А., замовник МОЗ України. Термін виконання: початок – лютий 2012 р., закінчення – грудень 2014 р. Джерело фінансування: загальний фонд державного бюджету МОЗ України. Код програмної класифікації видатків (КПКВК) 2301020 "Фундаментальні дослідження у сфері профілактичної та клінічної медицини".

За результатами роботи підготовлена до офіційного захисту дисертація на здобуття наукового ступеня к.мед.н. Злотар О.В. "Механізми розвитку гепаторенального синдрому в поліуричну стадію сулемової нефропатії".

Виконавцями бюджетної НДР опубліковано дві монографії [1, 3].

Направлено дві заявки на новоуведення:

1. Спосіб профілактики канальцевої ниркової протеїнурії / Ю.Є. Роговий, В.В. Белявський, О.В. Залявська, В.В. Білоокій (затверджено вченою радою БДМУ 23.02.2012 р., протокол № 6).

2. Спосіб діагностики протеїнурії / С.Б. Семененко, Р.С. Булик, Ю.Є. Роговий, В.В. Белявський (затверджено вченою радою БДМУ 22.03.2012р., протокол № 7).

Опубліковано три статті, дві тези. Направлена до друку – одна стаття і одна теза. Направлено одну заявку на винахід.

Виконання бюджетної НДР заслуховувалося на засіданні наукової комісії 21 травня 2012 року та вченої ради БДМУ 24 травня 2012 року отримало позитивну оцінку та схвалення.

Таким чином, наукові ідеї Бориса Андрійович Пахмурного втілені в життя і продовжують свій поступальний розвиток на кафедрі патологічної фізіології Буковинського державного медичного університету.

#### Література

1. Бойчук Т.М. Патолофізіологія гепаторенального синдрому при гемічній гіпоксії / Т.М. Бойчук,

Ю.Є. Роговий, Г.Б. Попович. – Чернівці: Медичний університет, 2012. – 192 с.

2. Мислицький В.Ф. Пахмурний Борис Андрійович / В.Ф. Мислицький, В.П. Пішак. – Чернівці: Медакадемія, 2002. – 129 с.

3. Роговий Ю.Є. Патолофізіологія гепаторенального синдрому на поліуричній стадії сулемової нефропатії / Ю.Є. Роговий, О.В. Злотар, Л.О. Філіпова. – Чернівці: Медичний ун-тет, 2012. – 197 с.

4. Роговий Ю.Є. Кафедра патолофізіології Буковинського державного медичного університету: історія, сучасний стан проблеми, перспективи розвитку / Ю.Є. Роговий, Л.О. Філіпова, В.А. Дорошко, М.Д. Перепелюк // Бук. мед. вісник. – 2009. – Т. 13, № 1. – С. 157-160.

5. Роговий Ю.Є. Пахмурний Борис Андрійович – учений від Бога / Ю.Є. Роговий, Л.О. Філіпова, В.А. Дорошко // Клін. та експерим. патол. – 2009. – Т. 8, № 3 (29). – С. 152-153.

### БОРИС АНДРЕЕВИЧ ПАХМУРНИЙ – ОСНОВАТЕЛЬ ЧЕРНОВИЦКОЙ ШКОЛЫ ПАТОФИЗИОЛОГИИ ПОЧЕК И ВОДНО-СОЛЕВОГО ОБМЕНА

*Ю.Е. Роговий, Л.О. Филиппова, В.А. Дорошко, К.В. Слободян*

**Резюме.** Освещен жизненный и научный путь (1966-1980) заведующего кафедрой патологической физиологии. Сосредоточено внимание на том, что Черновицкая школа патофизиологии почек и водно-солевого обмена начала свой путь с 1966 года с приездом на Буковину ученого от Бога – Пахмурного Бориса Андреевича.

**Ключевые слова:** Пахмурный Б.А., жизненный путь, научная деятельность, патофизиология почек и водно-солевой обмен.

### BORYS ANDRIIOVYCH PAKHMURNYI IS THE FOUNDER OF THE CHERNIVTSI SCHOOL OF PATHOPHYSIOLOGY OF THE KIDNEYS AND WATER-SALT METABOLISM

*Yu.Ye. Rohovyi, L.O. Filipova, V.A. Doroshko, K.V. Slobodian*

**Abstract.** The paper deals with the life road and scientific activity (1966-1980) of the head of the Pathophysiology Department. Attention is concentrated on the fact that the Chernivtsi school of the pathophysiology of the kidneys and water-salt metabolism embarked on its way starting from 1966 with the arrival to Bucovina of the scientist hallowed by God – Borys Andriiovych Pakhmurnyi.

**Key words:** Pakhmurnyi B.A., life road, scientific activity, renal pathophysiology and water-salt metabolism.

Bukovinian State Medical University (Chernivtsi, Ukraine)

Рецензент – проф. І.І. Заморський

Buk. Med. Herald. – 2012. – Vol. 16, № 3 (63), part 2. – P. 10-12

Надійшла до редакції 03.07.2012 року

# Проблемні статті

УДК 616.61+616-076

*М.М. Багрій, В.Я. Камінський, Н.М. Воронич-Семченко*

## КЛІНІЧНА ІНТЕРПРЕТАЦІЯ МОРФОЛОГІЧНИХ ЗМІН БІОПТАТІВ НИРОК

ДВНЗ "Івано-Франківський національний медичний університет", Україна

**Резюме.** Сучасна класифікація гломерулонефритів та рекомендації щодо їх лікування базуються на основі морфологічного дослідження біоптату нирки. Без цих даних неможливе правильне трактування конкретної клінічної ситуації та вибір адекватної терапії. У роботі

наведений термінологічний глосарій для клінічної інтерпретації нефрологами, ревматологами та іншими фахівцями морфологічних висновків нефробиоптатів патоморфологів.

**Ключові слова:** біопсія нирки, морфологічні зміни.

**Вступ.** При діагностиці та диференційній діагностиці багатьох захворювань нирок важлива роль відводиться пункційній біопсії нирок і гістоморфологічному дослідженню пунктату за допомогою оптичної й електронної мікроскопії [5]. Морфологічне прижиттєве дослідження тканини нирки дозволяє проводити диференційний діагноз нефропатій, визначити морфологічний варіант первинного гломерулонефриту (ГН), виявляти особливості, притаманні вовчаковому нефриту та іншим видам вторинного ГН, оцінювати вираженість імунзапальних і склеротичних змін у нирках, ступінь ураження ниркового інтерстицію й артеріол. На підставі цієї інформації нефролог може зробити висновок про прогноз перебігу нефропатії та доцільність проведення активної імуносупресивної або іншої терапії конкретному хворому, розробити її тактику. Шкода від необгрунтованого, несвоєчасного або неадекватного призначення імуносупресивної терапії, яка, з одного боку, може радикально поліпшити прогноз перебігу нефриту, а з іншого – може супроводжуватися низкою серйозних побічних ефектів, значно перевищує ризик можливих ускладнень самої біопсії. Знання морфологічного варіанта ГН важливо для визначення тактики імуносупресивної терапії, оскільки деякі морфологічні варіанти, зокрема, фокально-сегментарний гломерулосклероз, мембранозно-проліферативний ГН, вимагають більш інтенсивного режиму імуносупресії. Виявлення в ниркових клубочках клітинних півмісяців має велике діагностичне та прогностичне значення, оскільки пов'язано зі швидким прогресуванням ниркової недостатності та служить показанням для максимально ранньої й інтенсивної імуносупресивної терапії. Крім специфічних ознак, що характеризують той чи інший морфологічний варіант ГН, важливими є виявлення, так званого, тубулоінтерстиційного компонента, визначення активності імунного запалення та ступеня склерозу клубочків й інтерстицію за допомогою напівкількісних методів. Це дозволяє більш точно прогнозувати швидкість прогресування ниркової

недостатності та чутливість до різних режимів терапії: більш виражена чутливість до цитостатика відзначається у хворих із більш високим індексом активності незалежно від морфологічного варіанта ГН [2, 4]. Особливості морфологічних змін у тканинах нирки дозволяють визначити темпи прогресування захворювання та перехід у термінальну стадію, коли можуть знадобитися замісні методи терапії, такі, як гемодіаліз, перитоніальний діаліз або трансплантація нирки [3]. Необхідно акцентувати, що сучасна класифікація ГН та рекомендації щодо їх лікування базуються на основі морфологічного дослідження біоптату нирки. Без цих результатів неможливе правильне трактування конкретної клінічної ситуації та вибір адекватної терапії з використанням даних сучасних клінічних досліджень [4].

**Мета дослідження.** Удосконалення та розширення глосарію термінів, які використовуються для морфологічної характеристики нефробиоптатів.

**Результати дослідження та їх обговорення.** На основі глосарію термінів, які використовуються для морфологічної характеристики гломерулярних змін [1], нами розширено термінологічний глосарій для клінічної інтерпретації морфологічних висновків патоморфологів.

Глосарій термінів для морфологічної характеристики нефробиоптатів:

### **1. Поширеність процесу:**

**1.1. Дифузний** – ушкодження всіх чи більше 80 % клубочків.

**1.2. Фокальний (вогнищевий)** – ушкодження менше 80 % клубочків.

**1.3. Глобальний (тотальний)** – патологічні зміни охоплюють більше 50 % площі клубочка.

**1.4. Сегментарний** – патологічні зміни охоплюють менше 50 % площі клубочка.

### **2. Загальні структурні зміни:**

**2.1. Некроз (гломерулярний)** – ураження, що характеризується фрагментацією ядер та/або руйнуванням гломерулярної базальної мембрани (ГБМ). Часто трапляється фібриноідний некроз. Осередки фібриноїдного некрозу є фуксинофіль-

ними при трихромному забарвленні за методом Масона, містять фібрин при забарвленні оранжевий-червоний-голубий за методом Зербіно Д.Д., Лукасевича Л.Л.

**2.2. Гіаліноз** – накопичення ацелюлярного безструктурного матеріалу, що містить переважно глікопротеїди (простий гіалін), іноді з домішкою ліпідів (ліпогіалін). Гіалін інтенсивно забарвлюється в рожевий колір еозином, трихромним забарвленням за методом Масона – у голубий колір, PAS-позитивний.

**2.3. Склероз/фіброз** – розростання колагенових волокон. Осередки склерозу еозинофільні при забарвленні гематоксилін-еозином, темносині при трихромному забарвленні за методом Масона, PAS-негативні.

**2.4. Адгезія** – синехії частини чи всіх капілярних петель із капсулою Шумлянського-Боумена. Може бути фібринозною чи фіброзною.

**2.5. Фібропластична трансформація клубочка** – характеризується поєднанням нижче перерахованих трьох або чотирьох таких ознак, як склероз мезангія, склероз капілярних петель, синехії капілярів між собою та із капсулою Шумлянського-Боумена, перигломерулярний склероз.

### 3. Структурні зміни окремих елементів:

**3.1. Півмісяці:** сегментарний – у частині капсули Шумлянського-Боумена; концентричний – по всьому периметру внутрішньої поверхні капсули Шумлянського-Боумена; помірний; значний.

**3.1.1. Клітинний півмісяць** – проліферація епітеліальних клітин капсули Шумлянського-Боумена. Півмісяць складається щонайменше із двох шарів клітинного проліферату.

**3.1.2. Фіброклітинний півмісяць** – клітинний півмісяць із наявністю сполучнотканинних волокон.

**3.1.3. Фіброзний півмісяць** – цілком складається зі сполучнотканинних волокон.

### 3.2. Мезангій:

**3.2.1. Мезангіальна гіперклітинність** – за наявності не менше чотирьох мезангіальних клітин у мезангіальному полі. У нормі мезангій містить 2-3 клітини, які займають центральну ділянку кожної гломерулярної часточки.

**3.2.2. Мезангіолізис** – розширення мезангія внаслідок наявності великої кількості електроннощільного дрібногранулярного чи фібрилярного матеріалу. Верифікується при електронно-мікроскопічному дослідженні.

**3.2.3. Інтерпозиція мезангія** – розповсюдження відростків мезангіальних клітин і мезангіального матриксу між ГБМ та ендотелієм на периферії капілярних петель.

**3.3. Імунні депозити** – є фуксинофільними при трихромному забарвленні за методом Масона, електронно-щільними при електронно-мікроскопічному дослідженні.

**3.3.1. Субепітеліальні депозити** – на зовнішньому боці ГБМ (субепітеліально). Вони можуть бути відносно великими та розсіяними ("горби") або малими та густо вкривати базальну мембрану.

**3.3.2. Інтрамембранозні та трансмембранозні депозити** – всередині ГБМ та перетинають її наскрізь.

**3.3.3. Субендотеліальні депозити** – на внутрішньому боці ГБМ (субендотеліально).

**3.3.4. Мезангіальні депозити** – у мезангіальному полі.

**3.4. Запальна інфільтрація** – не менше п'яти поліморфноядерних лейкоцитів у клубочку.

**3.5. Тубулярний, інтерстиційний і судинний компоненти** у біоптаті оцінюються:

#### 3.5.1. За напівкількісною шкалою:

+ - мінімальні зміни;

++ - помірні зміни;

+++ - виразні зміни.

#### 3.5.2. За індексом хронізації (0-12 балів):

– склероз інтерстицію – 0-4 бали;

– склероз судинних стінок – 0-4 бали;

– тубулярна атрофія – 0-4 бали.

0 балів – немає змін;

1 бал – зміни мінімальні;

2 бали – зміни незначно виражені;

3 бали – зміни помірні;

4 бали – зміни виражені.

#### 3.6. Активні/неактивні процеси:

**3.6.1. Активні процеси** – перспективні щодо терапії; можуть мати зворотний регрес або переходити в неактивні процеси:

– ексудативні реакції (набряк, лейкоцитарна інфільтрація) у клубочку, інтерстиції;

– проліферативні процеси (мезангіальна й ендотеліальна гіперклітинність);

– відкладення імунних депозитів.

**3.6.2. Неактивні процеси** – свідчать про хронізацію процесу:

– фіброзні півмісяці;

– потовщення базальних мембран (внаслідок склерозу);

– інтерстиційний фіброз.

Таким чином, удосконалення та розширення глосарію термінів, які використовуються для морфологічної характеристики нефробиоптатів, може дозволити більш повно відобразити структурні зміни нирок у морфологічних висновках нефробиоптатів патоморфологів і, відповідно, забезпечить правильне трактування конкретної клінічної ситуації та вибір адекватної терапії.

### Література

1. Гістологічна класифікація, глосарій та морфологічна характеристика первинних гломерулярних захворювань: Метод. рекомендації / М.О. Колесник, В.М. Непомнящий, А.М. Романенко [та ін.]. – К., 2003. – 24 с.
2. Руководство по нефрологии / Под ред. А.И. Дядыка, Е.А. Дядык. – Киев: Четверта хвиля, 2011. – С. 45-55.
3. Торопилов Д.М. Опыт применения пункционной нефробиопсии на базе Витебской областной клинической нефрологической больницы / Д.М. Торопилов, И.А. Шейн, П.П. Лакисов // Современные подходы и внедрение но-

- вых методик в диагностике: конференция к 10-летию юбилею Витебского диагностического центра, 25 марта 2005 г.: тезисы докл. – Витебск, 2005. – С. 212-215.
4. Швецов М. Значение пункционной биопсии почки в нефрологии / М. Швецов, Е. Шилов // Врач. – 2002. – № 6. – С. 29-31.
5. Patrick D. Walker. Practice guidelines for the renal biopsy / D. Walker Patrick, Cavallo Tito, M. Bonsib Stephen // Modern Pathology. – 2004. – Vol. 17. – P. 1555-1563.

## КЛИНИЧЕСКАЯ ИНТЕРПРЕТАЦИЯ МОРФОЛОГИЧЕСКИХ ИЗМЕНЕНИЙ БИОПТАТОВ ПОЧЕК

*Н.Н. Багрий, В.Я. Каминский, Н.М. Воронич-Семченко*

**Резюме.** Современная классификация гломерулонефритов и рекомендации по их лечению базируются на основе морфологического исследования биоптата почки. Без этих данных невозможна правильная трактовка конкретной клинической ситуации и выбор адекватной терапии. В работе приведен терминологический глоссарий для клинической интерпретации нефрологами, ревматологами и другими специалистами морфологических заключений нефробиоптатов патоморфологов.

**Ключевые слова:** биопсия почки, морфологические изменения.

## CLINICAL INTERPRETATION OF MORPHOLOGICAL CHANGES OF RENAL TISSUE SAMPLING

*M.M. Bahriy, V.Ya. Kaminskyi, N.M. Voronych-Semchenko*

**Abstract.** A modern classification of glomerulonephrites and recommendations for their treatment are based on morphological study of the renal biopsy material. Correct interpretations of a specific clinical situation and a choice of adequate therapy are impossible without these data. The paper contains a glossary of terminology for a clinical interpretation by nephrologists, rheumatologists and other specialists of morphological conclusions for pathomorphologists' nephrobiopsy material.

**Key words:** kidney biopsy, morphological changes.

SHEI "National Medical University" (Ivano-Frankivsk, Ukraine)

Рецензент – проф. І.С. Давиденко

Buk. Med. Herald. – 2012. – Vol. 16, № 3 (63), part 2. – P. 13-15

Надійшла до редакції 08.08.2012 року

© М.М. Багрий, В.Я. Каминский, Н.М. Воронич-Семченко, 2012

УДК [543.645.6:616.748-092.9]:543.42

*Л.Е. Весніна, Л.О. Куценко, О.А. Шликова, Н.О. Боброва, В.В. Рябенко, О.О. Гейко,  
О.В. Квак, І.Л. Гординська, В.М. Соколенко, Л.В. Беркало, І.П. Кайдашев*

## ПЕПТИДЕРГІЧНА РЕГУЛЯЦІЯ НИРКОВИХ ФУНКЦІЙ

Науково-дослідний інститут генетичних та імунологічних основ розвитку патології та фармакогенетики (НДІ ГІОРПФ), Україна  
Українська медична стоматологічна академія, м. Полтава, Україна

**Резюме.** Робота присвячена актуальній проблемі дослідження механізмів пептиддергичної регуляції функцій нирок за участю природного пептидного комплексу (ПКН), отриманого із кіркової речовини нирок. Показано, що ПКН володіє тканинспецифічністю, здатністю впливати на функціональний стан нирок – на процеси фільтрації, реабсорбції та секреції за фізіологічних умов і при модуляції секреції та реабсорбції фізіологічно активними речовинами; впливати на стан біохімічних реакцій, гемокоагуляцію, біосинтез ДНК. Для ПКН визначено взаємодію з клітинами імунної системи – здатність модулювати активність лімфоцитів периферичної крові (переважно Т-клітин), викликати морфофункціональну перебудову в тимусі, відновлювати стан природної імунологічної толерантності організму лабораторних тварин до суміші тканинних антигенів, змінювати експресію поверхневих антигенних детермінант лімфоцитів та манозомісних мем-

бранних структур, впливати на процеси апоптозу лімфоцитів та тимоцитів. Визначено фізіологічну активність ПКН стосовно показників периферичної крові та печінкових функцій. Синтезовано та досліджено вплив штучних пептидів-аналогів ПКН – PEKDLRK, PEKDSRK, PEKDDRL. Результати роботи підтверджують існування в нирках локальної системи пептидної регуляції, яка реалізується шляхом утворення низькомолекулярних пептидних речовин та впливає на фізіологічні процеси не тільки в нирках, але й в інших органах та системах. Широкий спектр фізіологічної активності ПКН та синтетичних пептидів, створених на його основі, свідчить про перспективність подальшого їх дослідження з метою розробки ефективних лікарських засобів при нирковій патології.

**Ключові слова:** нирки, фізіологічна регуляція, регуляторні пептиди, пептидний комплекс нирок.

© Л.Е. Весніна, Л.О. Куценко, О.А. Шликова, Н.О. Боброва, В.В. Рябенко, О.О. Гейко, О.В. Квак, І.Л. Гординська, В.М. Соколенко, Л.В. Беркало, І.П. Кайдашев, 2012

**Вступ.** Нирки відносяться до важливих та багатофункціональних органів, що регулюють гомеостаз та беруть участь у процесах детоксикації організму, виконують екскреторну, іонорегулюючу, кислотовидільну функції, підтримують сталість внутрішнього середовища шляхом утворення фізіологічно активних речовин, беруть участь у процесах проміжного метаболізму. Такий широкий спектр функцій, безсумнівно, потребує чіткого регуляторного контролю з боку місцевих та центральних нейрогуморальних механізмів. Особливу увагу привертають механізми пептидергічної регуляції, зокрема, сформульованої Морозовим В.Г. та Хавінсоном В.Х. (1983) концепції цитомединової біорегуляції, відповідно до якої поліпептидні молекули, які утворюються в органах та тканинах, – цитомедина здійснюють передачу інформації, необхідної для нормального функціонування, розвитку та взаємодії клітинних популяцій [9]. Сучасні дослідження підтверджують, що пептидні речовини залучені в регуляцію практично будь-якої фізіологічної функції організму.

**Мета дослідження.** Дослідження механізмів пептидергічної регуляції функції нирок за участю тканинних пептидів.

**Результати дослідження та їх обговорення.** На базі НДІ ГІОРПФ під керівництвом професора Кайдашева І.П. за оригінальним методом шляхом оцтовокислої екстракції пептидних речовин, за наявності двовалентних катіонів, було отримано природний комплекс кіркової речовини нирок (ПКН) [1] та досліджені його властивості. Всі дослідження узгоджені з комісією з біоетики Української медичної стоматологічної академії.

Отримані пептидні молекули мали молекулярну масу менше 10 кДа, екстракт давав позитивну біуретову реакцію, мав спектр поглинання в ультрафіолетовій ділянці з максимумом 210-220 нм, характерний для пептидного зв'язку.

У ПКН визначено тканинспецифічність, здатність впливати на функціональний стан нирок за фізіологічних умов [3]. ПКН за фізіологічних умов і при модуляції процесів секреції та реабсорбції фізіологічно активними речовинами регулює основні ниркові функції: підсилює клубочкову фільтрацію, проявляє натрійуретичний ефект зменшенням реабсорбції іонів натрію на рівні проксимального та дистального каналців, пригнічує реабсорбцію іонів фосфору і кальцію в проксимальному відділі нефрону і підсилює їх виведення з організму, підвищує виділення кінцевих продуктів обміну з крові (креатиніну, сечовини) та їх екскрецію із сечею, впливає на каналцеву секрецію на рівні дистального звивистого каналця [3].

ПКН у нирках за фізіологічних умов та при розвитку патологічних процесів імунної системи здатен впливати на стан біохімічних реакцій, гемокоагуляцію, біосинтез ДНК [4].

Окрім тканинспецифічної дії, нашими дослідженнями доведено, що пептидні речовини, які виділені із паренхіматозних органів, здійсню-

ють інформаційний зв'язок між імунною системою та спеціалізованими клітинними популяціями [6, 11].

Важливим аспектом досліджень стало визначення у природного ПКН імунобіологічних ефектів та зв'язку із молекулами головного комплексу гістосумісності. Показано, що пептиди головного комплексу гістосумісності мають власну біологічну активність, не обмежену презентацією антигенів. Такий пептидний комплекс здатен модулювати активність лімфоцитів периферичної крові (переважно Т-клітин) та викликати морфофункціональну перебудову в тимусі [6], відновлювати стан природної імунологічної толерантності організму лабораторних тварин до суміші тканинних антигенів, що дало підставу припустити участь ПКН у процесі взаємодії Т-клітинного рецептора з його лігандами [5].

Також визначено, що ПКН за фізіологічних умов, у комплексі з ендogenousними імуномодуляторами, за умов модуляції активності компонентів найважливіших шляхів сигнальної трансдукції володіє здатністю впливати на імунну систему – змінювати експресію поверхневих антигенних детермінант лімфоцитів [2, 11]. Особливістю механізмів дії ПКН є залучення процесів фосфорилювання за тирозином, що опосередковано впливом або через власні рецептори, або безпосередньо на мембрану, про що свідчить властивість ПКН модулювати перегруповання рецепторів у площині мембрани та змінювати співвідношення в системі “кластери-петчі-кепи”, які є підґрунтям для формування структурної основи сигнальних каскадів – рафтів, початкового етапу формування контактного сайту TCR з антиген-презентуючою клітиною [11].

Для ПКН показана здатність регулювати функціональну активність лімфоцитів та поліморфноядерних лейкоцитів шляхом впливу на експресію їх манозомісних мембранних структур при аутоімунному нефриті [11].

Дослідження впливу ПКН на процеси апоптозу показали, що молекулярні механізми дії регуляторних пептидів нирок подібні до дії ростових факторів та пов'язані з продуктом гена виживання Bcl-2. ПКН здатний диференційовано регулювати процеси апоптозу лімфоцитів периферичної крові та тимоцитів за фізіологічних умов залежно від вихідного стану клітин, стійкості до апоптозу, зумовленої співвідношенням експресії Bcl-2/p53 [10, 11]. Визначено, що в реалізації антиапоптичних ефектів ПКН беруть участь безкальцієві і кальцієві механізми, пов'язані з регулюванням балансу цитозольного кальцію, які опосередковані антиапоптотичним білком Bcl-2.

Серед неспецифічних ефектів ПКН визначено фізіологічну активність стосовно показників периферичної крові та коагуляційного гомеостазу, здатність викликати гіпокоагуляційні зміни за рахунок можливої антитромбінової активності, що визначається особливостями потреб нирково-го кровообігу, виявляти дію, подібну факторам



росту відносно селезінки. Наявність такого широко спектра впливу ПКН дало підставу вважати, що препарат здатен впливати окрім нирок на функцію інших вісцеральних органів, зокрема печінки. Дослідження показали, що ПКН володіє фізіологічною активністю стосовно показників печінкових функцій – впливає на вуглеводний, ліпідний обміни та на білок-синтезуючу функцію печінки [3].

Сучасні тенденції дослідження пептидергічної регуляції спрямовані не тільки на визначення механізмів дії та терапевтичних ефектів природних пептидних комплексів, але й на розробку та синтез на їх основі синтетичних аналогів із чіткою регуляторною активністю. Нами вивчено загальний план структурної організації пептидного комплексу нирок, на основі якого синтезовано три штучних пептиди-аналоги PEKDLRK, PEKDSRK, PEKDDRL. Результати свідчать, що синтетичні аналоги проявляють фізіологічну активність, подібну активності природного пептидного комплексу нирок, але терапевтичний ефект за умов експериментальної автоімунної патології нирок є різним за ступенем виразності в кожного з досліджуваних речовин [7].

#### Висновки

1. Отримані в результаті багаторічних досліджень дані підтверджують концепцію про існування в нирках локальної системи пептидної регуляції, яка реалізується шляхом утворення низькомолекулярних пептидних речовин та впливає не тільки на фізіологічні процеси в цьому органі, але й в інших органах та системах (кров, тимус, кістковий мозок, паренхіматозні органи).

2. Природний комплекс кіркової речовини нирок бере участь у функціонуванні єдиної фізіологічної системи підтримки резистентності організму, яка, у свою чергу, утворена системами антиоксидантного захисту, гемостазу та імунітету.

**Перспективи подальших досліджень.** Широкий спектр фізіологічної активності природного комплексу кіркової речовини нирок, яка спрямована перш за все на регуляцію функцій нирок, та наявність фізіологічної активності в синтетичних пептидів, створених на основі природного комплексу кіркової речовини нирок, свідчить про перспективність подальших досліджень з метою розробки на їх основі ефективних лікарських засобів при нирковій патології.

#### Література

1. А.с. 10180А Україна. МКІ 5 А61 К37/00. Спосіб одержання біологічно-активної речовини, що має регенераторну та модулюючу дію / Кайдашев І.П., Катрушов О.В. // Промислова власність. – 1996. – № 3. – С. 3.1.76-3.1.77.

2. Веснина Л.Э. Особенности воздействия пептидного комплекса почек на экспрессию антигенных детерминант лимфоцитов, обработанных интерлейкином-2 и гидрокортизоном / Л.Э. Веснина, И.П. Кайдашев // Иммунология. – 2000. – № 2. – С. 17-21.
3. Дослідження фізіологічного впливу пептидного комплексу нирок на функціональний стан печінки щурів / Л.Е. Весніна, І.Л. Гординська, Л.О. Куценко [та ін.] // Укр. ж. клін. та лаб. мед. – 2011. – Т. 6, № 3. – С. 186-193.
4. Кайдашев І.П. Вплив поліпептидів, виділених з нирок на процеси пероксидного окиснення ліпідів і зсідання крові / І.П. Кайдашев, Л.О. Куценко, Н.Л. Боброва: матеріали VI Українського біохімічного з'їзду. – Полтава, 1992. – С. 187.
5. Кайдашев И.П. Влияние почечных полипептидов на активность лимфоцитов при экспериментальном нефрите / И.П. Кайдашев // Физиол. ж. – 1993. – Т. 39, № 5-6. – С. 52-56.
6. Кайдашев И.П. Влияние полипептидного комплекса тканей почек на активность лимфоцитов донорской крови / И.П. Кайдашев // Иммунология. – 1995. – № 4. – С. 31-33.
7. Кайдашев И.П. Сравнительное изучение активности естественного пептидного комплекса почек и его синтетических аналогов при аутоиммунном нефрите / И.П. Кайдашев, Н.А. Боброва, О.А. Гейко // Эксперим. и клин. фармакол. – 1998. – № 4. – С. 44-47.
8. Квак О.В. Вплив пептидного комплексу нирок на деякі показники процесів секреції та реабсорбції в цьому органі за фізіологічних умов / О.В. Квак, І.П. Кайдашев, О.В. Бобович // Фізіол. ж. – 2000. – Т. 46, № 4. – С. 41-44.
9. Морозов В.Г. Новый класс биологических регуляторов многоклеточных систем – цито-медины / В.Г. Морозов, В.Х. Хавинсон // Успехи соврем. биол. – 1983. – Т. 96, № 6. – С. 339-352.
10. Ножинова О.А. Вплив пептидного комплексу тимуса – тималіну та природного комплексу нирок на процеси апоптозу лімфоцитів периферійної крові за фізіологічних умов та модуляції активності їх внутрішньоклітинних регуляторних систем: автореф. дис. на здобуття наук. звання канд. мед. наук: 14.03.03 «Нормальна фізіологія» / Оксана Анатоліївна Ножинова. – Полтава, 2003. – 140 с.
11. Регуляція активності мембрани та процесів апоптозу лімфоїдних клітин тканинними пептидами / за ред. І.П. Кайдашева. – Полтава: Полімет, 2004. – 216 с.

#### ПЕПТИДЭРГИЧЕСКАЯ РЕГУЛЯЦИЯ ПОЧЕЧНЫХ ФУНКЦИЙ

*Л.Э. Веснина, Л.А. Куценко, О.А. Шлыкова, Н.А. Боброва, В.В. Рябенко, О.А. Гейко, О.В. Квак, И.Л. Гординская, В.М. Соколенко, Л.В. Беркало, И.П. Кайдашев*

**Резюме.** Работа посвящена актуальной проблеме исследования механизмов пептидергической регуляции функции почек при участии природного пептидного комплекса, полученного из коркового вещества почек (ПКП). По-

казано, що ПКП обладает тканеспецифичностью, способностью влиять на функциональное состояние почек – на процессы фильтрации, реабсорбции и секреции при физиологических условиях и при модуляции секреции и реабсорбции физиологически активными веществами; влиять на состояние биохимических реакций, гемокоагуляцию, биосинтез ДНК. Для ПКП определено взаимодействие с клетками иммунной системы – способность модулировать активность лимфоцитов периферической крови (преимущественно Т-клеток), вызывать морфофункциональную перестройку в тимусе, восстанавливать состояние природной иммунологической толерантности организма лабораторных животных к смеси тканевых антигенов, изменять экспрессию поверхностных антигенных детерминант лимфоцитов и маннозосодержащих мембранных структур, влиять на процессы апоптоза лимфоцитов и тимоцитов. Определено физиологическую активность ПКП относительно показателей периферической крови и печеночных функций. Синтезировано и исследовано влияние синтетических пептидов-аналогов ПКП – PEKDLRK, PEKDSRK, PEKDDRL. Результаты работы подтверждают существование в почках локальной системы пептидной регуляции, которая реализуется путем образования низкомолекулярных пептидных веществ и влияет на физиологические процессы не только в почках, но и в других органах и системах. Широкий спектр физиологической активности ПКП и синтетических пептидов, созданных на его основе, свидетельствуют о перспективности дальнейшего их исследования с целью разработки эффективных лекарственных средств при почечной патологии.

**Ключевые слова:** почки, физиологическая регуляция, регуляторные пептиды, пептидный комплекс почек.

## PEPTIDERGIC REGULATION OF THE RENAL FUNCTIONS

*L. Ye. Vesnina, L.O. Kutsenko, O.A. Shlykova, N.O. Bobrova, V.V. Riabenko, O.O. Heiko,  
O.V. Kvak, I.L. Gordyn's'ka, V.M. Sokolenko, L.V. Berkalo, I.P. Kaidashev*

**Abstract.** The paper discusses the topical research problem of the mechanisms of a peptidergic regulation of the renal function, involving the natural peptide complex derived from the renal cortical substance (RCS). It has been demonstrated that the RCS manifests tissue specificity, the ability to affect the renal functional status – the processes of filtration, reabsorption and secretion under physiological conditions and under the modulation of secretion and reabsorption by physiologically active substances; the ability to affect biochemical reactions, hemocoagulation, DNA biosynthesis. The following interaction with cells of the immune system has been determined for RCS: the ability to modulate the activity of peripheral blood lymphocytes (mainly T-cells); to induce morphofunctional restructuring in the thymus; to restore the natural state of immunological tolerance in the organism of laboratory animals to a mixture of tissue antigens; to alter the surface expression of antigenic determinants of lymphocytes and mannose-containing membrane structures; to influence on the apoptosis of lymphocytes and thymocytes. The physiological activity of the RCS pertaining to the indices of the peripheral blood and liver functions has been evaluated. The effect of synthetic peptide-analogues of the RCS (PEKDLRK, PEKDSRK, PEKDDRL) has been synthesized and investigated. The obtained results confirm the existence of a local peptide regulation system in the kidneys which is implemented through the formation of low molecular weight peptide substances and affects physiological processes not only in the kidneys, but also in other organs and systems. A wide range of the physiological activity of the RCS and synthetic peptides created on its basis are indicative of the prospects of their further research in order to develop effective medications for renal pathology.

**Key words:** kidneys, physiological regulation, regulatory peptides, renal peptide complex

Research Institute for Genetic and Immunological Principles of the Development of Pathology and Pharmacogenetics,  
Ukrainian Medical Stomatological Academy (Poltava, Ukraine)

Рецензент – проф. І.І. Заморський

Buk. Med. Herald. – 2012. – Vol. 16, № 3 (63), part 2. – P. 15-18

Надійшла до редакції 09.08.2012 року

---

© Л.Е. Весніна, Л.О. Куценко, О.А. Шликова, Н.О. Боброва, В.В. Рябенко, О.О. Гейко,  
О.В. Квак, І.Л. Гординська, В.М. Соколенко, Л.В. Беркало, І.П. Кайдашев, 2012

УДК 612.46:616.61

*А.И. Гоженко, Е.А. Гоженко*

## ФУНКЦИОНАЛЬНЫЙ ПОЧЕЧНЫЙ РЕЗЕРВ В ФИЗИОЛОГИИ И ПАТОЛОГИИ ПОЧЕК

ГП Украинский НИИ медицины транспорта, г. Одесса, Украина

---

**Резюме.** Представлена роль функционального почечного резерва, в частности, в регуляции почечного гомеостаза, что подтверждено исследованиями, проведенными нефрологической школой автора. Представлены физиологические основы и методы определения функционального почечного резерва.

**Ключевые слова:** функциональный почечный резерв, почечный гомеостаз, исследования в области нефрологии.

---

© А.И. Гоженко, Е.А. Гоженко, 2012

Основы современных представлений о гомеостатических функциях почек сложились в 60-80 гг. прошлого века. Так, уже в 1972 г. в школе по физиологии почек и водно-солевого обмена в г. Трускавец было четко сформулировано понятие о почечных функциях и почечных процессах (М.Я. Ратнер, Ю.В. Наточин). За прошедший период в результате многочисленных исследований было установлено, что все почечные функции можно подразделить на две большие группы.

I. Связанные с образованием мочи – гомеостатические функции:

1. Экскреторная.
2. Осморегулирующая.
3. Волноморегулирующая.
4. Кислоторегулирующая.
5. Ионорегулирующая.

II. Не связанные с процессами мочеобразования:

1. Регуляция эритропоэза.
2. Регуляция лейкопоэза.
3. Регуляция энергетического метаболизма.
4. Эндокринная функция.
5. Регуляция гемостаза.

Почечные гомеостатические функции осуществляются путем регуляции и изменения почечных процессов:

1. Клубочковой фильтрации
2. Канальцевой реабсорбции
3. Канальцевой секреции.

Далее было показано, что основная парадигма регуляции почечных гомеостатических функций состоит в признании стабильности клубочковой фильтрации и регулируемых скоростей канальцевой реабсорбции и секреции.

Этому заключению способствовали данные о регулируемой стабильности почечного кровотока и наличии гормональных систем регуляции канальцевого транспорта воды и ионов (АДГ, РААС, кислоторегулирующий фактор и др.).

Таким образом, клубочковая фильтрация рассматривалась как стабильно постоянный фактор почечных механизмов регуляции гомеостаза, зависящий исключительно от изменения гемодинамики, мало влияющей на регуляцию почечных функций.

Вместе с тем, данные, особенно клинические об увеличении клубочковой фильтрации при мышечной работе, приёме пищи и др., ставили под сомнение утверждение о стабильности процесса фильтрации.

В этот же период были проведены и другие работы, которые подтвердили изменчивость скорости клубочковой фильтрации. Так, нами в 1982-1985 гг., а затем в 1990-1996 гг. показано увеличение скорости клубочковой фильтрации (СКФ) при физиологически протекающей беременности [5, 9]. В конечном итоге, совокупность данных об изменениях клубочковой фильтрации в норме и патологии привели к заключению, что эти изменения играют роль в реализации гомеостатических функций почек. Итогом таких пред-

ставлений стало то, что в 1983 г. J.Bosch и соавторы вводят понятие функциональный почечный резерв (ФПР). ФПР как один из механизмов увеличения мощности почечных гомеостатических функций за счёт повышения скорости клубочковой фильтрации.

Необходимость пересмотра представлений об участии клубочковой фильтрации в гомеостатических функциях почек возникла к 90-м годам также вследствие:

а) открытия  $\alpha$ -предсердного натрий-уретического гормона ( $\alpha$ -ПНУГ) и механизма его действия;

б) клинических работ о функциональном почечном резерве.

Так, было установлено, что повышение секреции  $\alpha$ ПНУГ приводит к увеличению экскреции натрия вследствие повышения СКФ.

Клинические исследования привели к заключению, что у здоровых пациентов СКФ может возрастать до двух раз, в частности, при пищевой мясной нагрузке – 5 г мяса говядины (или 1,5 г белка) на 1 кг веса тела. Примером могут служить данные, полученные в нашей лаборатории (табл.1) [1].

В этих исследованиях также установлено, что аналогичная реакция почек на белок имеет место и у экспериментальных животных (табл. 2) [1].

Обнаружив такую реакцию почек на приём белковой пищи или белка, исследователи в последующем показали, что такой же эффект наблюдается при аминокислотной, допаминовой и глюкагоновой нагрузках.

В последующем, при изучении механизма увеличения СКФ было установлено, что:

1. Увеличивается почечный кровоток.

2. Увеличивается продукция NO в почках (опыты с определением NO<sub>2</sub>, NO<sub>3</sub> в моче и при блокаде образования NO – угнетения NO-синтазы [2, 4, 8].

3. Увеличивается содержание в почках ППГ<sub>2</sub>, ППГЕ<sub>2</sub> (табл. 3) [6].

Данные о важной роли увеличения клубочковой фильтрации были использованы для объяснения механизмов компенсации гомеостатических функций почек при гибели действующих нефронов в условиях почечной патологии. Были сформированы понятия гиперфузии и гиперфильтрации в нефронах как физиологической основы увеличения СКФ и компенсации в условиях редукиции массы действующих нефронов.

Вместе с тем, не ясно было какой физиологический смысл увеличения клубочковой фильтрации – функционального почечного резерва при белковой нагрузке. Так, после приёма белковой пищи в первые часы наблюдается анаболический тип изменения обмена веществ, при котором нет необходимости в увеличении скорости клубочковой фильтрации для повышения экскреции азотистых шлаков, т.е. для активации экскреторной функции почек. При поиске ответа на вопрос о

Таблица 1

## Функция почек у здоровых добровольцев до и после белковой нагрузки (M±m)

Показатели	До белковой нагрузки, n=9	После белковой нагрузки, n=9
Объем мочи, мл/час	162±8,0	152±8,4
С сг, мкмоль/л	781,6±19,5	831,2±12,7*
К сг, мкмоль/час	96,2±0,050	113,3±0,087*
С белка, мг/л	27,708±18,0376	22,276±9,1288
Э белка, мг	3,32±0,063	3,15±0,032
С K <sup>+</sup> , ммоль/л	40,708±1,9088	54,926±0,9448**
Э K <sup>+</sup> , ммоль	3,63±0,020	11,12±0,016***
С Na <sup>+</sup> , ммоль/л	74,89±10,41	177,06±20,96
Э Na <sup>+</sup> , ммоль	10,03±0,097	23,35±0,156***
С ТК, ммоль/л	3,016±0,017	2,024±0,3008*
Э ТК, ммоль/час	0,181±0,005	0,294±0,015***
С NH <sub>3</sub> , ммоль/л	0,948±0,5024	0,404±0,2608
Э NH <sub>3</sub> , ммоль/час	0,109±0,005	0,043±0,004*

Примечание. \* – p<0,05, \*\* – p<0,01, \*\*\* p – 0,001; С – концентрация веществ; Э – экскреция веществ; сг – креатинин; ТК – титруемые кислоты

физиологической целесообразности повышения клубочковой фильтрации мы обратили внимание, что эта реакция, по сути, наиболее близка к активации волюморегулирующей функции почек, которая наблюдается при увеличении в организме объема внеклеточной жидкости и особенно объема циркулирующей крови. Для проверки этого предположения нами были проведены исследования по изучению ФПР после введения растворов хлорида натрия как наиболее адекватного способа увеличения объема внеклеточной жидкости (ОВЖ) (табл. 2).

Установлено, что увеличение потребления ионов натрия или введение NaCl в желудок у животных сопровождается увеличением не только экскреции ионов натрия, но и СКФ (табл. 4) [2].

Приведенные данные свидетельствуют о том, что введение крысам 3 % раствора хлорида натрия в сравнении с такой же по объему водной нагрузкой сопровождается повышением диуреза, выделения ионов натрия, калия, осмотически активных веществ с одновременным увеличением экскреции креатинина. Последнее в острых опытах, когда не происходит изменение креатинина в плазме крови, свидетельствует о росте СКФ. То, что такое повышение сопровождается увеличением выделения ионов и осмотически активных веществ, по сути указывает на физиологическое значение ФПР, который обеспечивает ионо-, волюмо- и осморегулирующие функции почек.

Эти исследования подтверждены данными изучения гомеостатических функций почек на прием растворов хлорида натрия различной кон-

центрацией – от 0,05 % до 0,9 % у здоровых добровольцев (табл. 5).

Установлено, что питье таких растворов в количестве 0,5 % от массы тела сопровождается повышением экскреции ионов натрия и креатинина, начиная с 0,2 % с максимальным увеличением до 0,5 % раствора NaCl [3].

Дальнейшее повышение концентрации и количества вводимого натрия не сопровождается ростом экскреции креатинина. Более того, при больших концентрациях хлорида натрия уменьшается диурез.

По результатам этих исследований проба с приёмом 0,5 % раствора хлорида натрия в количестве 0,5 % от массы тела определена как оптимальный физиологически обоснованный способ изучения ФПР у людей. Об этом свидетельствуют наши результаты изучения ФПР у здоровых и пациентов, больных сахарным диабетом, гипертонической болезнью, токсической нефропатией [9].

В конечном итоге было сделано заключение о том, что главным параметром, изменение которого сопровождается реализацией ФПР, является увеличение ОВЖ. Причём, установлено, что расчётное отклонение (увеличение) ОВЖ – 2,5 раза и менее, на которые, по сути, реагирует система.

У здоровых лиц эти явления могут развиваться в условиях роста ОЦК вследствие увеличения внеклеточной жидкости. Далее было показано, что основным механизмом повышения фильтрации является преобладание вазодилататоров над вазоконстрикторами на уровне приводящей артериолы (табл. 3) [9]. При этом формируется следующая цепочка: увеличение ОВЖ, увеличе-

Таблица 2

**Функция почек у крыс в течение трех часов после нагрузки белковым препаратом Protein в трёх группах (M±m)**

Показатели	Группы	1-й час	2-й час	3-й час
Диурез, мл	1) интактные n=5	2,84±0,462	5,46±0,629	4,96±0,504 p <sub>1-2</sub> <0,01
	2) «белковые» n=5		2,31±0,570 p <sub>1-2</sub> <0,05	1,33±0,267 p <sub>2-3</sub> <0,05
	3) «солевые» n=5	1,27±0,618	3,30±1,194	2,19±0,385 p <sub>1-3</sub> <0,05
Экскреция NO <sub>2</sub> , мкмоль	интактные	0,552±0,119	1,588±0,262	0,676±0,087 p <sub>1-2</sub> <0,01
	«белковые»		0,743±0,140	18,850±3,081 p <sub>2-3</sub> <0,01
	«солевые»	1,242±0,400	1,250±0,794	1,144±0,835
Экскреция NO <sub>3</sub> мкмоль	интактные	1,217±0,241	2,677±0,143 p <sub>1-2</sub> <0,01	2,288±0,256
	«белковые»		1,042±0,274 p <sub>2-3</sub> <0,05	3,820±3,581
	«солевые»	4,562±1,787	3,013±0,510	2,164±0,265
Экскреция Cr, мкмоль	интактные	0,0098±0,0010	0,0090±0,0003	0,0122±0,0030
	«белковые»		0,0101±0,0010	0,0551±0,0460
	«солевые»	0,0061±0,0010 p <sub>1-3</sub> <0,05	0,0056±0,0016 p <sub>1-3</sub> <0,05	0,0085±0,0010
Экскреция белка, мг	интактные	1,239±0,194	1,247±0,243	1,029±0,118
	«белковые»		1,525±0,446	2,036±0,569
	«солевые»	0,766±0,278	0,976±0,188	2,571±0,935
Экскреция K <sup>+</sup> , мкмоль	интактные	0,193±0,0079	0,180±0,0202 p <sub>1-2</sub> <0,01	0,164±0,0362 p <sub>1-2</sub> <0,01
	«белковые»		1,102±0,310 p <sub>2-3</sub> <0,05	0,453±0,030
	«солевые»	0,426±0,155	0,409±0,128	0,777±0,211 p <sub>1-3</sub> <0,05
Экскреция Na <sup>+</sup> , мкмоль	интактные	0,020±0,011	0,032±0,010 p <sub>1-2</sub> <0,05	0,036±0,014
	«белковые»		0,138±0,051	0,046±0,020
	«солевые»	0,013±0,008	0,043±0,016	0,241±0,197

ние венозного возврата к сердцу, расширение правого предсердия, которое сопровождается увеличением секреции αПНУГ, а последний стимулирует образование NO в приводящей артериоле клубочка, которая расширяется с увеличением почечного кровотока и фильтрации. Таким образом, включение ФПР является важным механизмом реализации гомеостатических функций почек. Установлено, что физиологическое значение ФПР состоит в:

- возможности увеличения мощности гомеостатических функций почек;
- экскреторной – например, физиологическая беременность сопровождается увеличением вы-

деления конечных продуктов обмена (азотистого) (табл. 6);

- волюмо-, ионно- и кислоторегулирующих функций за счёт увеличения поступления объёма жидкости в дистальный отдел нефрона.

Например, у беременных крыс клубочковая фильтрация возрастает более, чем в два раза, что позволяет эффективно регулировать водно-солевой гомеостаз (табл. 6) [10].

Таким образом, в классических представлениях о механизмах почечных функций их осуществление рассматривается как следствие избирательного регулирования секреции и особенно реабсорбции в почечных канальцах. Такое заклю-

Таблица 3

**Содержание эйкозаноидов в ткани почек при водной и солевой нагрузках у здоровых крыс ( $\bar{x} \pm Sx$ )**

Изучаемые показатели	Водная нагрузка, n=15	Солевая нагрузка, n=10
Содержание ПГЕ <sub>2</sub> , (пг/мг)		
- в корковом веществе	201,63±22,11	790,05±46,77 p<0,001
- в мозговом веществе	379,80±37,56	1590,25±178,16 p<0,001
Содержание ПГF <sub>2</sub> , (пг/мг)		
- в корковом веществе	205,87±24,00	386,15±23,66 p<0,001
- в мозговом веществе	307,07±28,94	758,85±82,35 p<0,001
Соотношение ПГЕ <sub>2</sub> , ПГF <sub>2</sub> , (ед)		
- в корковом веществе	0,96±0,01	2,06±0,07 p<0,001
- в мозговом веществе	1,28±0,11	2,13±0,12 p<0,001
Содержание ПGI <sub>2</sub> , (пг/мг)		
- в корковом веществе	17,82±2,03	205,65±25,75 p<0,001
- в мозговом веществе	183,37±21,94	17,65±3,61 p<0,001
Содержание TxA <sub>2</sub> , (пг/мг)		
- в корковом веществе	30,90±4,29	12,90±2,26 p<0,001
- в мозговом веществе	12,77±2,35	19,00±4,81 p<0,001
Соотношение ПGI <sub>2</sub> / TxA <sub>2</sub> , (ед)		
- в корковом веществе	0,78±0,15	23,87±6,37 p<0,001
- в мозговом веществе	20,01±3,28	1,83±0,69 p<0,001
Содержание ЛТВ <sub>4</sub> , (пг/мг)		
- в корковом веществе	18,43±1,24	5,45±1,18 p<0,001
- в мозговом веществе	6,40±0,91	1,20±0,21 p<0,001

Примечание. p – степень достоверности изучаемых; n – число наблюдений; ПГ – простагландин; Tx – тромбоксан; ЛТ – лейкотриен

чение не подлежит сомнению. Однако общий объём выводимых из организма веществ во многом зависит от клубочковой фильтрации, которая как бы «загружает» нефрон, следовательно, мощность гомеостатических функций зависит от фильтрации, т.е. от ФПР.

Таким образом, хотя основная регуляция объёма и ионного состава ВЖО осуществляется на уровне дистального отдела нефрона, однако, такие функциональные возможности этого отдела нефрона зависят от:

- количества поступающей жидкости;
- интенсивности канальцевого транспорта (реабсорбция и секреция).

В физиологических условиях особая роль ФПР заключается в выведении избытка поступивших в организм ионов (натрия, калия и др.) и образующихся кислот [12].

В условиях патологии почек ФПР является физиологической основой компенсации и осуществления почечных гомеостатических функций

Таблиця 4

**Диурез, экскреция креатинина, натрия, калия, осмотически активных веществ у крыс при гипергидратации и солевом диурезе за 2 часа (нагрузка 3 % раствором NaCl) (M±m)**

Показатели	Водная нагрузка 5 % от массы тела, n=17	Нагрузка 3 % раствором NaCl 5 % от массы тела, n=16
Диурез, мл	7,17±0,732	7,49±0,712
Относительный диурез, %	68,19±6,02	81,79±3,24*
С креатинина, ммоль/л	0,579±0,044	0,591±0,064
Э креатинина, мкмоль/л	20,83±2,901	28,70±3,042*
С Na <sup>+</sup> , ммоль/л	16,46±4,26	324,11±13,09
Э Na <sup>+</sup> , мкмоль/л	367,79±73,132	12442,93±1430,092***
С K <sup>+</sup> , ммоль/л	12,54±0,57	57,47±5,43***
Э K <sup>+</sup> , мкмоль/л	425,08±41,11	2099,30±163,08***
С ОАВ, мосм/л	134,21±18,45	817,50±45,42
Э ОАВ, мосм	4,09±0,563	30,15±2,012***

Примечание. \* – p<0,05, \*\* – p<0,01, \*\*\* p – 0,001; С – концентрация веществ; Э – экскреция веществ; ОАВ – осмотически активные вещества

Таблиця 5

**Функция почек здоровых испытуемых в условиях водной и водно-солевых нагрузок, M±m**

Исследуемые параметры	Вводная нагрузка, n=40	0,05 % раствор NaCl, n=12	0,1 % раствор NaCl, n=31	0,2 % раствор NaCl, n=15	0,3 % раствор NaCl, n=15	0,4 % раствор NaCl, n=15	0,5 % раствор NaCl, n=47
Диурез, мл / ч	241±13	183±34	224±9	189±39	192±42	143±21	189±70
Относительный диурез, %	87,1±4,2	55,1±15,9	59,9±3,3	58,5±13,7	64,2±14,3	46,4±9,5	56,1±1,2
Концентрация креатинина в моче, ммоль/дм <sup>3</sup>	5,8±0,7	9,3±2,0	6,3±0,4	9,2±1,7	10,5±1,9 p <sup>1</sup> <0,01	17,3±2,3 p <sup>1</sup> <0,01	13,1±0,3 p <sup>1</sup> <0,01
Экскреция креатинина, ммоль/ч	1,0±0,1	1,2±0,2	1,1±0,7	1,4±0,2	1,4±0,2	1,6±0,2 p <sup>1</sup> <0,01	1,9±0,1 p <sup>1</sup> <0,01
Осмоляльность мочи, мосм/дм <sup>3</sup>	353±10	496±44	540±20 p <sup>1</sup> <0,05	585±36	611±29 p <sup>1</sup> <0,01	709±43 p <sup>1</sup> <0,01	973±18 p <sup>1</sup> <0,01
Экскреция осмотически активных веществ, мосм/ч	69,8±2,2	73,8±4,1	82,8±2,7 p <sup>1</sup> <0,05	79,5±5,2	84,5±4,9 p <sup>1</sup> <0,05	62,2±7,5	97,7±1,8 p <sup>1</sup> <0,01
Стандартизованная экскреция осмотически активных веществ, мосм/ммоль креатинина на 70 кг массы тела	63,5±0,5	62,2±2,3	78,3±0,3 p <sup>1</sup> <0,05	60,7±1,4	63,1±1,7	42,6±5,1	47,5±0,2

Примечание. n – число наблюдений, p<sup>1</sup> – достоверность отличий в сравнении с водной нагрузкой

при гибели или повреждении действующих нефронов.

По сути дела, увеличение клубочкой фильтрации может происходить во всех нефронах и тогда возрастает ФПР, а может в популяции повреждённых нефронов, что позволяет поддерживать уровень клубочкой фильтрации при патологии почек.

Таким образом, в клинической патофизиологии и нефрологии по величинам ФПР можно судить о:

- компенсированной фазе развития хронической почечной болезни – этапах развития хронической почечной недостаточности;

- мониторировать развитие хронической почечной болезни и хронической почечной недостаточности [8, 11].

Следовательно, ФПР является важным механизмом регуляции почечных функций в норме и при патологии, что даёт основания для изменения классических представлений о роли фильтра-

Таблиця 6

Показатели осморегулирующей функции почек, клубочковой фильтрации, канальцевой реабсорбции у беременных крыс в условиях водной и осмотической нагрузки ( $M \pm m$ ),  $n=10$ 

Исследуемые показатели	Небеременные крысы		Беременные крысы	
	водная нагрузка	осмотическая нагрузка	водная нагрузка	осмотическая нагрузка
Осмоляльность мочи, мосмоль/кг H <sub>2</sub> O	143±13	691±51 p<0,001	102±2 p <sub>1</sub> <0,001	751±17 p<0,001
Экскреция ОАВ, мосмоль/час	0,20±0,10	4,02±0,10 p<0,001	0,17±0,08	4,30±0,09 p<0,001
ОАВ мочи/ОАВ плазмы	0,42±0,01	2,37±0,03 p<0,001	0,31±0,03 p <sub>1</sub> <0,001	2,39±0,08 p<0,001
Клиренс ОАВ, мл/час	1,10±0,02	4,01±0,03 p<0,001	1,65±0,02	2,11±0,02 p<0,001 p <sub>1</sub> <0,001
Реабсорбция ОАВ, мкосмоль/мин на кг H <sub>2</sub> O	13,6±0,9	19,6±0,1 p<0,001	12,9±0,8	19,8±0,1 p<0,001
Реабсорбция ОАВ, %	96,6±0,1	95,6±0,2 p<0,05	95,3±0,4	96,1±0,4
Скорость клубочковой фильтрации, мкл/мин	521±4	966±3 p<0,001	436±39	1018±20 p<0,001
Концентрационный показатель креатинина	15,8±0,9	24,1±1,2 p<0,001	14,9±1,2	29,2±1,9 p<0,001
Концентрационный показатель нитритов	0,5±0,020	0,63±0,018	0,49±0,015	0,63±0,018
Концентрационный показатель нитратов	1,9±0,1	3,2±0,8	0,9±0,1 p <sub>1</sub> <0,001	3,2±0,8 p<0,001
Экскреция белка, мг на 1 мл клубочкового филтратата	(1,49±0,11)×10	(1,38±0,04)×10 <sup>-3</sup>	(1,52±0,13)×10 <sup>-3</sup>	(1,38±0,04)×10 <sup>-3</sup>

ции в осуществлении почечных функций и позволяет сформировать следующее заключение.

Современная парадигма гомеостатической функции почек: почечные функции регулируются и осуществляются за счёт согласованного изменения канальцевых процессов – фильтрации, реабсорбции, секреции.

## Литература

- Бурлака Н.І. Механізм ниркового функціонального резерву в нормі та при сулемовій нефропатії: автореф. дис. на здобуття наук. ступеня канд. біол. наук: спец. 14.03.04 «Патологічна фізіологія» / Н.І. Бурлака. – Луцанськ, 2008. – 16 с.
- Владимирова М.П. Патогенез токсичної нефропатії, індукованої гентаміцином і принципи її корекції в експерименті: автореф. дис. на здобуття наук. ступеня канд. мед. наук: спец. 14.03.04 «Патологічна фізіологія» / М.П. Владимирова. – Одеса, 2007. – 19 с.
- Гоженко А.И. Физиологические основы оптимального водоснабжения / А.И. Гоженко, Т.Л. Лебедева // Химия и технология воды. – 2010. – Т. 32, № 5. – С. 523-535.
- Гончарова Л.В. Патогенез порушень ниркових функцій при експериментальному токсичному гепатиті, індукованому чотирихлористим вуглецем: автореф. дис. на здобуття наук. ступеня канд. мед. наук: спец. 14.03.05 «Патологічна фізіологія» / Л.В. Гончарова. – Одеса, 2007. – 15 с.
- Дикусаров В.В. Осморегулирующая функция почек и её значение в диагностике и терапии поздних токсикозов беременных: автореф. на соискание уч. степени канд. мед. наук: спец. 14.00.01 «Акушерство и гинекология» / В.В. Дикусаров. – К., 1985. – 23 с.
- Кухарчук О.Л. Патогенетична роль та методи корекції інтегративних порушень гормонально-месенджерних систем регуляції гомеостазу натрію при патології нирок (експериментальне дослідження): автореф. дис. на здобуття наук. ступеня доктора мед. наук: спец. 14.03.05 «Патологічна фізіологія» / О.Л. Кухарчук. – Одеса, 1996. – 34 с.
- Методика визначення ниркового функціонального резерву / А.І. Гоженко, В.М. Сірман, О.А. Гоженко [та ін.]. – Одеса, 2012. – 20 с.
- Романів Л.В. Патогенез токсичної нефропатії у щурів різного віку: автореф. дис. на здобуття наук. ступеня канд. мед. наук: спец. 14.03.04 «Патологічна фізіологія» / Л.В. Романів. – Тернопіль, 2006. – 20 с.
- Свірський О.О. Роль гормональних факторів у патогенезі основних синдромів гестозу вагітних: автореф. дис. на здобуття наук. ступеня доктора мед. наук: спец. 14.03.05



- «Патологічна фізіологія» / О.О. Свірський. – Одеса, 1996. – 46 с.
10. Слученко О.М. Особливості осморегулюючої функції нирок у вагітних щурів при нефропатії: автореф. дис. на здобуття наук. ступеня канд. мед. наук: спец. 14.03.04 «Патологічна фізіологія» / О.М. Слученко. – Одеса, 2007. – 16 с.
11. Трусова М.В. Вплив цитостатиків на стан ниркового функціонального резерву (експериментальне дослідження): автореф. дис. на здобуття наук. ступеня канд. мед. наук: спец. 14.03.04 «Патологічна фізіологія» / М.В. Трусова. – Харків, 2009. – 18 с.
12. Шпак В.С. Патогенетичні механізми розвитку хронічної токсичної нефропатії: автореф. дис. на здобуття наук. ступеня доктора мед. наук: спец. 14.03.04 «Патологічна фізіологія» / В.С. Шпак. – Одеса, 2009. – 32 с.

## ФУНКЦІОНАЛЬНИЙ НИРКОВИЙ РЕЗЕРВ У ФІЗИОЛОГІЇ І ПАТОЛОГІЇ НИРОК

*А.І. Гоженко, О.А. Гоженко*

**Резюме.** Представлена роль функціонального ниркового резерву, зокрема в регуляції ниркового гомеостазу, що підтверджено дослідженнями, проведеними нефрологічною школою автора. Представлені фізіологічні основи та методи визначення функціонального ниркового резерву.

**Ключові слова:** функціональний нирковий резерв, нирковий гомеостаз, дослідження в галузі нефрології.

## FUNCTIONAL RENAL RESERVE IN RENAL PHYSIOLOGY AND PATHOLOGY

*A.I. Gozhenko, Ye.A. Gozhenko*

**Abstract.** The report deals with the role of the functional renal reserve, in particular, in the regulation of renal homeostasis that is corroborated by researches carried out by the author's nephrologic school. Physiological principles and methods of evaluating the functional renal reserve are presented.

**Key words:** renal functional reserve, renal homeostasis, researches in nephrology.

State Enterprise "Ukrainian Research Institute of Transport Medicine"  
of Ukrainian Ministry of Health Care (Odessa, Ukraine)

Рецензенти: проф. І.І. Заморський  
проф. Ю.Є. Роговий

Buk. Med. Herald. – 2012. – Vol. 16, № 3 (63), part.2. – P. 18-25  
Надійшла до редакції 10.08.2012 року

© А.И. Гоженко, Е.А. Гоженко, 2012

УДК 616.61-008.64-07

*А.И. Гоженко<sup>1</sup>, А.С. Федорук<sup>2</sup>*

## ФУНКЦИОНАЛЬНАЯ КЛАССИФИКАЦИЯ СИНДРОМА ПОЧЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ

<sup>1</sup> Інститут медицини транспорту, г. Одеса, Україна  
<sup>2</sup> Буковинський державний медичний університет, г. Чернівці, Україна

**Резюме.** По данным литературы и собственным данным проведен анализ почечной недостаточности и её синдромов – ОПН и ХПН. Обоснована общая фазность развития ОПН и ХПН (фаза компенсации, субкомпенсации и декомпенсации). Впервые выделена фаза компенсации (скрытый период или период истощения почечного резерва при ОПН и ХПН). Обоснована патогенетическая общность ОПН и ХПН с возможностью

перехода ХПН в ОПН. Предложена функциональная классификация почечной недостаточности на основе степени нарушений гомеостатических функций почек.

**Ключевые слова:** почечная недостаточность, функциональная классификация, фаза компенсации, скрытый период.

В современной нефрологии сложилось достаточно четкое представление об основных больших почечных синдромах – острой почечной недостаточности (ОПН) и хронической почечной недостаточности (ХПН) [4, 5, 8, 12]. В настоящее время существуют общепризнанные критерии периодизации ОПН, которая подразделяется на

преренальную, ренальную, постренальную, артериальную по происхождению. В течении ОПН выделяют начальный период, олигурию, анурию, полиурию и период выздоровления [9, 10, 11, 12].

Более сложной представляется классификация ХПН, однако, в основе которой лежит принцип её периодизации или стадийности в зависи-

мости от степени нарушений почечных функций и их клинических проявлений [3, 5].

Классификация ХПН и периодов её развития в полной мере характеризует её развитие, в основном, по показателям скорости клубочковой фильтрации и концентрации креатинина в плазме крови. Между тем, на наш взгляд, существующая классификация почечной недостаточности (ПН) нуждается в определенном дополнении. Так, в существующих классификациях не всегда выделяется начальный период. Между тем, по нашим данным [1, 6, 7], это период ОПН, когда у больных, как правило, уже наблюдается повышение концентрации креатинина в плазме и изменения со стороны мочи (в первую очередь, это протеинурия, гипостенурия). Однако, как правило, диагноз ОПН в этот период не выставляется.

Анализ течения и периодов развития тяжелой ОПН при остром пиелонефрите, мочекаменной болезни, остром гломерулонефрите, перитоните, циррозе печени, остром панкреатите, ишемическом инсульте, лептоспирозе, политравме, острых отравлениях, острых гнойно-воспалительных заболеваниях мягких тканей, легких, раке органов желудочно-кишечного тракта и других (450 больных за 10 лет) позволил нам выделить ещё один период в развитии синдрома ОПН. Так, у 6-18 % больных (чаще при гнойно-воспалительных заболеваниях с выраженной интоксикацией и сопровождающихся явлениями шока, полиорганной недостаточностью) период полиурии не заканчивается периодом выздоровления, а переходит в период вторичной олигурии. Вновь регистрируется уменьшение диуреза до уровня, характерного для олигурии (менее 500 мл за сутки), нарастает гиперазотемия, прогрессивно ухудшается клиническое течение основного заболевания [6, 7]. У абсолютного большинства больных этот период заканчивается летально. На наш взгляд, это обуславливает выделение двух периодов, которые могут следовать за периодом полиурии – либо период выздоровления, либо период вторичной олигурии. Выделение этого периода чрезвычайно целесообразно, так как знание подобной периодизации ОПН способствует формированию у врача представления о том, что полиурия не является в полной мере тенденцией перехода к выздоровлению.

На наш взгляд, существующие классификации ОПН и ХПН нуждаются в определенном дополнении, основывающемся на функциональном подходе к самому понятию „почечная недостаточность”. Следует сказать, что групповым названием, которое должно объединять эти два клинических синдрома, является почечная недостаточность (ПН). ПН – это состояние снижения функциональных резервов и/или нарушение способности почек регулировать гомеостаз. По своему течению и по особенностям этиологии, патогенеза и клиническим проявлениям ПН, согласно нашим исследованиям, подразделяется на два синдрома – ОПН и ХПН. Следует подчеркнуть прин-

ципиальное различие этих двух синдромов, которое основывается не только на особенностях течения их клинической картины, но и на их патогенетической сущности. Если ХПН – это снижение способности почек регулировать гомеостаз в результате уменьшения количества функционирующих нефронов, то это основной процесс, который приводит к развитию ХПН. Уменьшенная масса функционирующих и, вместе с тем, поврежденных нефронов является морфологической и патогенетической основой формирования ХПН [2, 4, 10]. По сути дела, последующее нарастание ХПН, в основном, обусловлено продолжающимся основным процессом, который ведёт к прогрессирующему снижению массы функционирующей паренхимы почки [1, 3, 14]. С другой стороны, синдром ОПН развивается при остром повреждении функционирующей почечной паренхимы и последующие нарушения способности почки регулировать гомеостаз обусловлены не гибелью нефронов, а, как правило, той или иной степенью их повреждения с последующим исключением большей части нефронов из функционирования. Принципиальная необходимость такого подхода обусловлена тем, что в своём развитии ОПН, в случае благоприятного клинического течения и адекватных лечебных мер, переходит в период восстановления почечных функций (период выздоровления). Патогенетической основой выздоровления является способность значительной части почечной паренхимы после устранения первичных и вторичных повреждений практически восстанавливаться к исходному уровню [1, 3, 4].

Основным существенным недостатком существующих классификаций ОПН и ХПН является недостаточно четкая характеристика степени функциональных нарушений, возникающих при повреждении почек. Нам кажется, что существующие классификации должны быть дополнены выделением фаз компенсации, которые бы указывали на степень нарушений почечных функций. Это значительно расширило бы представление о синдроме ПН. С одной стороны, были бы выделены фазы общие как для ОПН, так и для ХПН, и с другой стороны, подобное выделение могло бы служить объединяющим моментом для их периодизации, так необходимым для понимания и оценки состояния почечных функций при ПН, особенно на начальных периодах её развития.

На рисунке приведена структурная схема ПН и её основных синдромов – ОПН и ХПН, составленная в соответствии с теми дополнениями, которые являются наиболее целесообразными. Мы считаем, что первый период развития как острой, так и хронической ПН может быть характеризован как фаза компенсации. Выделение такой фазы необходимо, учитывая следующее. На сегодняшний день утвердилось четкое представление о наличии так называемого почечного резерва, то есть способности почек в значительной степени увеличивать объём клубочковой фильтрации и, благодаря этому, возможности регуля-



Рис. Функциональная классификация почечной недостаточности

ции гомеостатических функций почек. В течение патологических процессов, которые сопровождаются повреждением почек как при ОПН, так и при ХПН, первая фаза сопровождается уменьшением (вплоть до истощения) почечного резерва. Этот период при ХПН целесообразно именовать как скрытый период, или период истощения почечного резерва. Использование такого подхода способствует раннему выявлению процессов, сопровождающихся нарушением почечных функций, особенно при ХПН.

Между тем мы считаем, что такой период имеет место и при синдроме ОПН, однако в зависимости от особенностей этиологии данного синдрома степень его выраженности и продолжительности может быть различна. Если для синдрома ОПН, развивающегося при токсических поражениях, шоковых состояниях, рабдомиолизе этот период, по-видимому, чрезвычайно непродолжительный, то при ОПН вследствие пиелонефрита, гломерулонефрита, гнойно-воспалительных заболеваний – может быть достаточно продолжительным [11, 12].

Фаза субкомпенсации характеризуется таким состоянием, когда почечный резерв практически исчерпан и при изучении функции почек мы выявляем снижение скорости клубочковой фильтрации до 50 мл/мин. Этот период может быть определен как фаза субкомпенсации в связи с тем, что в условиях стационарных состояний

функция почек, несмотря на снижение клубочковой фильтрации, является ещё достаточной, в целом, для поддержания гомеостаза, и существенных её нарушений мы не выявляем. Между тем, они уже имеются, и функция почек снижена.

Фаза декомпенсации наступает тогда, когда происходит падение клубочковой фильтрации ниже 50 мл/мин, что сопровождается выраженными нарушениями гомеостаза и выявляется в форме различных клинических проявлений. При ХПН этот период соответствует азотемической и уремической стадиям, то есть стадиям начальных и выраженных клинических проявлений. Фаза декомпенсации при синдроме ОПН соответствует периодам олигурии, анурии, полиурии. Необходимо отметить, что если для синдрома ХПН, при котором нарушения обусловлены стойким морфологическим уменьшением количества действующих нефронов [2, 9], не характерно обратное развитие, то при ОПН возможен переход в следующую фазу – фазу реституции или восстановления почечных функций, что соответствует периоду выздоровления, который развивается после периодов олигоанурии или полиурии.

На данной структурной схеме показано, что ОПН может вызвать развитие ХПН, когда восстановление происходит не полное и процесс в последующем прогрессирует с формированием ХПН. С другой стороны, ХПН может осложняться синдромом ОПН [12]. Описанная в литературе

интермиттирующая стадия ХПН [9, 10] характеризуется периодами резкого ухудшения функции почек, что, возможно, вызвано стремительным прогрессированием основного заболевания, обострением пиелонефрита, гломерулонефрита, интеркуррентными заболеваниями, нагноениями кист при поликистозе, острыми респираторными инфекциями, оперативными вмешательствами и другими причинами. Мы рассматриваем эти периоды ухудшения как синдром ОПН, осложняющий ХПН. В этом случае воздействие адекватных лечебных мероприятий может способствовать снижению степени почечной недостаточности.

Следовательно, на наш взгляд, несмотря на различные патогенетические механизмы развития синдромов ОПН и ХПН, как двух принципиально разных форм ПН, их объединяет между собой определённая фазность развития, которая обусловлена фазностью изменений гомеостатических возможностей почек.

### Выводы

1. Почечная недостаточность проявляется развитием синдрома острой почечной недостаточности и хронической почечной недостаточности, для которых характерна типичная фазность – фаза компенсации, субкомпенсации и декомпенсации.

2. При острой почечной недостаточности и хронической почечной недостаточности выделен скрытый период (период истощения почечного резерва), что важно для диагностики скрытых, начальных нарушений почечных функций, особенно хронической почечной недостаточности.

3. Степень функциональных нарушений зависит от интенсивности развития почечной недостаточности, что предопределяет её сущность как острой почечной недостаточности или хронической почечной недостаточности.

4. Фаза реституции (период выздоровления) присуща лишь острой почечной недостаточности, что обуславливает возможность эффективной восстановительной терапии.

### Литература

1. Гоженко А.И. Энергетическое обеспечение основных почечных функций и процессов в норме и при повреждении почек: автореф. дис. на соискание науч. ст. д-ра мед. наук. – К., 1987. – 38 с.

2. Ермоленко В.М. Острая почечная недостаточность. Из книги: Нефрология: Руководство для врачей / Под ред. И.Е. Тареевой. – М.: Медицина, 2000. – С. 580-595.
3. Игнатова М.С. Хроническая почечная недостаточность / М.С. Игнатова, П.К. Гроссман. – М., 2003. – 224 с.
4. Колесник Н.А. Гомеостаз и особенности клинического течения ренальной формы острой почечной недостаточности / Н.А. Колесник // Нефрология. – 2008. – Т. 11, № 4. – С. 25-31.
5. Николаев А.Ю. Лечение почечной недостаточности / А.Ю. Николаев, Ю.С. Милованов. – М.: МИА, 1999. – 362 с.
6. Федорук О.С. Гостра ниркова недостатність при перитоніті / О.С. Федорук // Шпит. хірургія. – 1998. – № 2. – С. 77-82.
7. Федорук О.С. Гостра ниркова недостатність за сечокам'яної хвороби // Бук. мед. вісник. – 1999. – Т. 3, № 1. – С. 116-121.
8. Damme H. Reversal of acute renal failure by kidney revascularisation / H. Damme, G. Rorive, R. Limet // Eur. J. Vasc. Endovasc. Surg. – 2010. – Vol. 11, № 2. – P. 134-139.
9. Liano F. Acute renal failure, critical illness and the artificial kidney: can we predict outcome? / F. Liano, J. Pascual // Blood Purif. – 2007. – Vol. 15, № 4-6. – P. 346-353.
10. Neveu H. Prognostic factors in acute renal failure due to sepsis. Results of a prospective multicentre study. The French Study Group on Acute Renal Failure / H. Neveu, D. Kleinknecht, F. Brivet [et al.] // Nephrol. Dial. Transplant. – 2008. – Vol. 11, № 2. – P. 293-299.
11. Preston R.A. Ischemic renal disease: an emerging cause of chronic renal failure and end-stage renal disease / R.A. Preston, M. Epstein // J. Hypertens. – 2009. – № 15. – P. 1365 – 1377.
12. Slapak M. Acute renal failure in general surgery / M. Slapak // J. R. Soc. Med. – 2006. – Vol. 89, Suppl. 29. – P. 13-15.
13. Zager R.A. Biology of acute renal failure: therapeutic implications. / R.A. Zager, K. Burkhart // Kidney Int. – 2009. – Vol. 52, № 4. – P. 1102-1115.
14. Uehlinger D.E. Comparison of continuous and intermittent renal replacement therapy for acute renal failure / D.E. Uehlinger, S.M. Jakob, P. Ferrari [et al.] // Nephrol. Dial. Transplant. – 2005. – Vol. 20. – P. 1630-1637.

## ФУНКЦІОНАЛЬНА КЛАСИФІКАЦІЯ СИНДРОМУ НИРКОВОЇ НЕДОСТАТНОСТІ

*А.І. Гоженко, О.С. Федорук*

**Резюме.** За даними літератури і особистим дослідженням проаналізована ниркова недостатність та її синдроми – ГНН та ХНН. Обґрунтована загальна фазність розвитку ГНН та ХНН (фаза компенсації, субкомпенсації і декомпенсації). Вперше виділена фаза компенсації (прихований період або період вичерпування ниркового резерву при ГНН та ХНН). Обґрунтована патогенетична спільність ГНН та ХНН з можливістю переходу ХНН у ГНН. Запропонована функціональна класифікація ниркової недостатності на основі ступеня порушень гомеостатичних функцій нирок.

**Ключові слова:** ниркова недостатність, функціональна класифікація, фаза компенсації, прихований період.

## FUNCTIONAL CLASSIFICATION OF THE RENAL FAILURE SYNDROME

*A.I. Gozhenko, A.S. Fedoruk*

**Abstract.** According to bibliography data and our own ones we have carried out the analysis of renal failure and its syndrome – acute renal failure (ARF) and chronic renal failure (CRF). The presence of common phasing of the development of ARF and CRF is substantiated (the phase of compensation, subcompensation and decompensation). For the first time the compensation phasing (a latent period or the period of renal reserve exhaustion in case of ARF and CRF) has been singled out. The pathogenetic common character of ARF and CRF with a possibility of a transition of renal failure on the basis of a transition of CRF into ARF is substantiated. A functional classification of renal failure on the basis of the degree of disturbances of the renal homeostatic functions has been proposed.

**Key words:** renal failure, functional classification, compensation phase, latent period.

Institute of Transport Medicine (Odessa, Ukraine)  
Bukovinian State Medical University (Chernovtsy, Ukraine)

Рецензент – проф. Л.О. Зуб

Buk. Med. Herald. – 2012. – Vol. 16, № 3 (63), part. 2. – P. 25-29

Надійшла до редакції 23.08.2012 року

© А.И. Гоженко, А.С. Федорук, 2012

УДК 615.25.015:615.451.16:615.07:615.322

*О.В. Товчига, С.Ю. Штрыголь, О.О. Койро*

## ЛЕКАРСТВЕННЫЕ РАСТЕНИЯ И ВЫДЕЛИТЕЛЬНАЯ ФУНКЦИЯ ПОЧЕК

Национальный фармацевтический университет, г. Харьков, Украина

**Резюме.** Суммированы верифицированные данные о лекарственных растениях мировой флоры, влияющих на функцию почек, в т.ч. о растениях, угнетающих

мочеотделение, их активных компонентах, механизмах ренальных эффектов и особенностях действия.

**Ключевые слова:** лекарственные растения, почки.

**Введение.** Значительное количество лекарственных растений (ЛР) наделяют мочегонными свойствами, менее известна возможность торможения функции почек фитопрепаратами. Большой объем данных, зачастую разрозненных, накоплен в оригинальных статьях, однако современные обзоры по вопросам почечной фитотерапии немногочисленны, а в большинстве специальных изданий эти вопросы освещены недостаточно.

**Цель исследования.** Обобщение информации о ЛР мировой флоры, влияющих на функцию почек.

**Материал и методы.** Анализ данных литературы.

**Результаты исследования и их обсуждение.** В древнейшем историческом источнике – «Каноне врачебной науки» Абу-Али-Ибн-Сины (Авиценны), упоминается 124 ЛР с мочегонным действием, в De Materia medica Диоскорида перечислено более 200 ЛР, применявшихся при заболеваниях мочевыделительной системы. В монографии корифея фармакологии почек профессора Е.Б. Берхина «Мочегонные средства» [1] рассмотрено 25 основных видов диуретических ЛР.

Количество ЛР, которые наделяют мочегонными свойствами, весьма велико и превышает число ЛР с другими видами активности, что подтверждают данные фундаментального справоч-

ника «Растительные ресурсы» [2]. М.Д. Dearing et al. (2001) подчеркивают, что способность повышать диурез – общее свойство растительных соединений вторичного синтеза. Поскольку либо  $\text{Na}^+$ , либо вода дефицитны для большинства травянистых, такие растения поедаются в меньшей степени. Следовательно, многочисленность потенциально диуретических растений объясняется естественным отбором [7]. Результативность большинства этнофармакологических исследований по выявлению таких ЛР весьма высока [3].

Согласно перечню, приведенному нами в [3], дополненному последними данными, мочегонная активность верифицирована в эксперименте и/или клинике у 637 видов ЛР, относящихся к 126 семействам. С целью унификации данных в качестве элементарной единицы использован вид как таксон, хотя, разумеется, понятия вида ЛР в систематическом аспекте и вида лекарственного растительного сырья не всегда тождественны.

У многих ЛР диуретический эффект благоприятно сочетается с нефропротекторным, антигипертензивным, гипоазотемическим. Механизмы этих эффектов могут быть взаимосвязаны.

Действующие вещества мочегонных ЛР: производные простых фенолов (арбутин, тремулоидин), фенолкарбоновые кислоты и их производные (лейокарпозид), иридоиды (каталпол, каталпозид), кумарины (фраксин), флавоноиды

(авикулярин, акацетин, дигидрокверцетин, гесперидин, гиперин, кверцетин, кверцитрин, лютеолин, мирицетин, морин, нарингин, нарингенин, робинин, скопарозид, хризин, производные изорамнетина, кемпферола), изофлавоноиды (даидзеин, генистеин, эквол), ксантоны (мангиферин), антраценпроизводные (вибурнин), сердечные гликозиды (карденолиды), иридоиды (каталпол, каталпозид), монотерпеноиды (терпинен-4-ол), дитерпеноиды (скопаринол), тритерпеноиды (олеаноловая кислота), сесквитерпеноиды (стагнинол, инулин), алкалоиды (кофеин, теобромин, теофиллин, тареннин, бривицелсин), полисахариды (пектин, инулин, слизи), полиспиртов (адонит, маннит), циклитолы (дульцит), аспарагин, прекурсор дофамина L-DOPA, соединения калия и кремния [3]. Ренальные эффекты аллантаина и сапонинов неоднозначны.

Влияние биологически активных веществ (БАВ) на функцию почек зависит от химической структуры и, в большинстве случаев, от дозы, а также условий эксперимента (водный или спонтанный диурез). Активность фитопрепаратов – результат комплексного действия многих БАВ. Вещества, традиционно относимые к сопутствующим, могут как потенцировать диуретический эффект основных БАВ растения, так и уменьшать его. Определяющими факторами также являются вид растительного сырья, технологические и биофармацевтические факторы, что не всегда упоминается. Все перечисленное обуславливает возможность противоречий в данной литературе. Кроме того, вследствие недостаточной изученности и стандартизации растительные диуретики традиционно относят к отдельной группе в классификациях, хотя их БАВ, как и любые соединения, могут либо увеличивать скорость клубочковой фильтрации, либо снижать реабсорбцию [3].

В ренальных эффектах БАВ ЛР может отсутствовать параллелизм влияния на гидро- и салурез (так, в ответ на бурную натрийуретическую реакцию может возрастать реабсорбция воды). Значительное содержание калия во многих фитопрепаратах важно для диуретического и ряда других эффектов. Однако именно эта особенность минерального состава растений стала эволюционной предпосылкой формирования системы альдостеронового контроля уровня калия в крови [1]. При поступлении данного макроэлемента в больших дозах, особенно при однократном введении в течение суток, возможно уменьшение коэффициента  $Na^+ / K^+$  мочи, что указывает на усиление минералокортикоидного контроля дистальных канальцев [4]. Существуют и другие пути влияния фитопрепаратов на систему альдостерона: угнетение 11-β-гидроксистероиддегидрогеназы, которое присуще флавоноидам грейпфрута [9], БАВ женьшеня [8], а также БАВ солодки (особенно метаболиты глицирризина), которые также замедляют инактивацию кортикостероидов в печени и прямо активируют минералокортикоид-

ные рецепторы [10]. Выявлены и противоположные эффекты: антагонистами альдостерона являются сердечные гликозиды [1] и компонент гриба *Polyporus umbellatus* эргон [6]. Помимо перечисленных фитопрепаратов с псевдоальдостероновой активностью, антидиуретическое действие проявляют и другие, что обобщено нами в работе [5].

### Вывод

Обобщенные данные иллюстрируют многообразие и сложность нефротропных эффектов фитопрепаратов, являющихся резервом совершенствования ассортимента нефротропных препаратов. Различные аспекты почечной фитотерапии отличаются по степени изученности.

### Перспективы дальнейших исследований.

Выявление взаимосвязей между составом препаратов и их свойствами, конкретизация механизмов действия, а также учет угнетающего влияния ряда ЛР на функцию почек.

### Литература

1. Берхин Е.Б. Мочегонные средства / Е.Б. Берхин. – М.: Медицина, 1967. – 156 с.
2. Растительные ресурсы СССР: Цветковые растения, их химический состав, использование. – СПб.: Наука, 1993. – 352 с.
3. Товчига О.В. Влияние лекарственных растений на выделительную функцию почек / О.В. Товчига, С.Ю. Штрыголь // Эксперим. и клин. фармакол. – 2009. – № 3. – С. 50-59.
4. Товчига О.В. Дослідження сечогінної, нефропротекторної, гіпоурикемічної дії яглиці звичайної (*Aegorodium podagraria* L.) як основа для створення лікарських засобів: дис. на здобуття наук. ступ. канд. фарм. наук: спец. 14.03.05 "Фармакологія" / О.В. Товчига. – Харків, 2009. – 205 с.
5. Товчига О.В. Лекарственные растения, угнетающие выделительную функцию почек / О.В. Товчига, С.Ю. Штрыголь // Юбил. сборник науч. трудов, посв. 30-летию фарм. факультета Алтайского мед. университета, 5-7 октября 2005 г. – Барнаул, 2005. – С. 137-144.
6. An anti-aldosterone diuretic component (drain dampness) in *Polyporus sclerotium* / D. Yuan, J. Mori, K.-I. Komatsu [et al.] // *Biol. Pharm. Bull.* – 2004. – Vol. 27, № 6. – P. 867-870.
7. Dearing M.D. Plant secondary compounds as diuretics: An overlooked consequence / M.D. Dearing, A.M. Mangione, W.H. Karasov // *Am. Zoo.* – 2001. – Vol. 41. – P. 890-901.
8. Gaffney B.T. Panax ginseng and *Eleutherococcus senticosus* may exaggerate an already existing biphasic response to stress via inhibition of enzymes which limit the binding of stress hormones to their receptors / B.T. Gaffney, H.M. Nygel, P.A. Rich // *Med. Hypoth.* – 2001. – Vol. 56, № 5. – P. 567-572.
9. Grapefruit juice and its flavonoids inhibit 11 beta-hydroxysteroid dehydrogenase / Y.S. Lee, B.J. Lorenzo, T. Koufifis [et al.] // *Clin. Pharmacol. Ther.* – 1996. – Vol. 59, № 1. – P. 62-71.

10. History of the endocrine effects of licorice /  
D. Armanini, C. Fiore, M.J. Mattarello // Exp.

Clin. Endocr. Diabetes. – 2002. – Vol. 110, № 6. –  
P. 257-261.

## ЛІКАРСЬКІ РОСЛИНИ ТА ВИДІЛЬНА ФУНКЦІЯ НИРОК

*О.В. Товчига, С.Ю. Штрыголь, О.О. Койро*

**Резюме.** Узагальнені верифіковані дані щодо лікарських рослин світової флори, що впливають на видільну функцію нирок, у т.ч. рослин, що пригнічують сечоутворення, їх активних компонентів, механізмів ренальних ефектів та особливостей дії.

**Ключові слова:** лікарські рослини, нирки.

## MEDICINAL PLANTS AND THE EXCRETORY RENAL FUNCTION

*O.V. Tovchiga, S.Yu. Shtrygol', O.O. Koyro*

**Abstract.** Verified data on the world flora medicinal plants influencing the kidney excretory function, including plants that suppress uropoiesis, their active components, mechanisms of the renal effects and the peculiar features of their action have been summarized.

**Key words:** medicinal plants, kidney.

National University of Pharmacy (Kharkov, Ukraine)

Рецензент – проф. І.І. Заморський

Buk. Med. Herald. – 2012. – Vol. 16, № 3 (63), part. 2. – P. 29-31

Надійшла до редакції 14.06.2012 року

© О.В. Товчига, С.Ю. Штрыголь, О.О. Койро, 2012

УДК 616.61-008.64-085

*С.Е. Хорошилов, А.В. Никулин*

## ВОЗМОЖНОСТИ МЕДИКАМЕНТОЗНОЙ НЕФРОПРОТЕКЦИИ И ПРОФИЛАКТИКИ ОСТРОЙ ПОЧЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ

НИИ общей реаниматологии им. В.А. Неговского РАМН,

Главный военный клинический госпиталь им. акад. Н.Н. Бурденко Минобороны России, г. Москва, Россия

**Резюме.** На основе литературных данных проанализированы современные методы фармакологической нефропротекции при острой почечной недостаточности. В частности, рассмотрены результаты применения маннитола, петлевых диуретиков (фуросемид и этакриновая кислота), дофамина, тиреоидных гормонов, эритропоэтина и его пролонгированного аналога дарбэпоэтина. Приведена собственная схема консервативной

нефропротективной терапии острой почечной недостаточности. Сделан вывод о том, что своевременное медикаментозное воздействие позволяет снизить степень почечного повреждения или вовсе избежать развития острой почечной недостаточности.

**Ключевые слова:** медикаментозная нефропротекция, острая почечная недостаточность, консервативная терапия.

Традиционно функциональная диагностика почечного поражения основывается на содержании в плазме крови конечных продуктов белкового обмена – мочевины и креатинина. В то же время, накопление их в плазме является функцией двух переменных – продукции и элиминации. Увеличение продукции в условиях гиперкатаболизма может происходить на фоне нормального функционирования почек. В то же время, недостаточность синтетических систем (в первую очередь печени) определяет ложно низкую концентрацию азотистых соединений, несоответствующую тяжести повреждения почек. В связи с этим необходимо более глубокое изучение почечной функции для своевременной диагностики острой почечной недостаточности (ОПН). Важ-

нейшей особенностью функционирования почек является колоссальная скорость клубочковой фильтрации (СКФ), достигающей 150-200 л в сутки, и очень высокая степень канальцевой реабсорбции (в норме 97-99 %), поэтому определение лишь темпа диуреза не является достаточным критерием при нарастающем почечном повреждении. Мозаичность поражения нефронов определяет неравномерность выпадения фильтрационной и концентрационной функции почек. Повреждение нефротелия может быть очень скоротечным и развиваться в течение нескольких часов, в связи с чем необходим тщательный контроль за почечной функцией, который должен включать как количественные показатели (почасовой и минутный диурез), так и качествен-

© С.Е. Хорошилов, А.В. Никулин, 2012

ную оценку состава мочи, прежде всего, концентрацию натрия в моче [1]. Повышение концентрации натрия мочи более 35 ммоль/л у больных с нарушением системной гемодинамики должно быть основанием для проведения интенсивной «нефропротективной» терапии. В то же время, креатинин не всегда является адекватным маркером почечного повреждения. Это определяется, во-первых, нелинейностью его продукции, особенно при массивном повреждении поперечно-полосатой мускулатуры. Во-вторых, креатинин в почках элиминируется не только путем клубочковой фильтрации, но и канальцевой секреции, что существенно влияет на получаемый результат. В то же время, определение клиренса эндогенного креатинина по методу Реберга-Тареева не является рутинной процедурой в отделениях реаниматологии.

В 2002 году рядом американских исследователей была создана группа ADQI, поставившая себе целью создание рекомендаций по диагностике и лечению ОПН. Результатом их работы стало предложение классификации почечного повреждения, получившей название RIFLE — аббревиатура по первым буквам разной степени утраты почечной функции [2]. Предложенная классификация основана как на количественных показателях диуреза, так и на качественном составе мочи. Авторами, однако, не предлагается удовлетворительный способ оценки клубочковой фильтрации, и они рекомендуют параллельно ориентироваться на рост концентрации сывороточного креатинина. Неточность последнего ориентира уже описывалась нами выше. Кроме того, в предложенную классификацию включены как начальные стадии почечного повреждения, так и возможные неблагоприятные исходы, в том числе терминальная почечная недостаточность. Авторами не предлагались рекомендации по терапевтической тактике в зависимости от выявленной степени почечного повреждения. Несмотря на очевидные недостатки, тем не менее, был продемонстрирован принципиальный подход к ранней диагностике ОПН с целью выбора консервативной или заместительной почечной терапии (ЗПТ).

Вопрос о возможности консервативной терапии ОПН активно дискутируется в мировой литературе — от осознания крайней необходимости до полного неприятия ее, и противопоставления методам ЗПТ. Одним из наиболее широко используемых препаратов для консервативной нефропротекции является маннитол — метаболически инертный моносахарид, который проявляет диуретические свойства в виде тубулярного осмотического действия. Он свободно фильтруется в клубочках и оказывает натрийурическое и диуретическое действия, а также фармакологические эффекты, которые могут соответствовать его использованию при ОПН. Было показано, что он усиливает почечный кровоток и стимулирует активность простагландина. Кроме того, было выявлено, что маннитол является «мусорщи-

ком» (scavenger) свободных радикалов кислорода. Как показали почти все исследования, повышение СКФ редко наблюдалось параллельно с повышением скорости мочеиспускания. Маннитол обладает цитозащитным действием вследствие уменьшения постишемического набухания клеток и снижения постишемической медулярной гиперемии, если его вводят до окклюзии почечной артерии. Маннитол использовался для предотвращения послеоперационной и токсической ОПН. Было выявлено, что предварительное применение маннитола повышает скорость истечения мочи у больных, перенесших операции на сосудах и открытом сердце [3]. В то же время имеется мало доказательств, указывающих на действительное улучшение почечной функции и предотвращение азотемии. Инфузии маннитола, по-видимому, эффективны для профилактики ОПН при рентгенконтрастных исследованиях. Anto et al. показали меньшее повышение уровня креатинина у пациентов с умеренной хронической почечной недостаточностью (ХПН), если маннитол вводили в пределах 1 часа после контрастного исследования.

Петлевые диуретики (фуросемид и этакриновая кислота) воздействуют преимущественно на толстый восходящий сегмент петли Генле, где они ингибируют активный транспорт натрия и хлора. Они оказывают минимальное воздействие на электролиты и транспорт воды в проксимальном канальце. В то же время, блокада основного «потребителя» кислорода в нефротелии —  $\text{Na}^+ \text{-K}^+ \text{-ATP}$  Фазы создает условия для лучшей переносимости гипоксии [4]. Тиазидные диуретики оказывают небольшое сосудорасширяющее действие и стимулируют синтез простагландинов. Фуросемид, вводимый как до, так и после окклюзии почечной артерии, задерживал последующее снижение функции почки. Однако когда его вводили после пережатия почечной артерии собаки, он не улучшал показатели СКФ. Результаты нескольких исследований показали, что раннее послеоперационное введение фуросемида или этакриновой кислоты улучшает гемодинамику почек и предотвращает ОПН. При изучении влияния фуросемида на внутривисцеральную гемодинамику у крыс [5] оказалось, что диуретический и салуретический эффект препарата обусловлен только угнетением канальцевой реабсорбции, поскольку экскреция креатинина, являющаяся маркером клубочковой фильтрации, не изменялась. Исходная величина кортикального кровотока составляла  $52,5 \pm 6,2$  мл/мин на 100 г, медулярного —  $21,4 \pm 5,5$  мл/мин на 100 г. Сразу после введения фуросемида отмечалось перераспределение почечного кровотока. Особенно резко увеличилось кровоснабжение мозгового слоя. Кровоснабжение коркового вещества тоже возрастало, но в значительно меньшей степени. Вместе с тем Lucas et al. у 54 послеоперационных пациентов показал, что фуросемид увеличивает диурез, но не влиял ни на почечный кровоток, ни на СКФ.



Oguagha et al. сообщили, что предварительное лечение фуросемидом может предотвратить ОПН у пациентов с ранее существующей болезнью почек, перенесших внутривенную пиелографию. Было показано, что использование фуросемида для лечения пациентов с развивающейся олигурией увеличивает диурез и улучшает функцию почек у ограниченного количества пациентов. 42 больным с ОПН, согласно сообщениям Muth, фуросемид давали в прогрессирующих дозах от 100 до 1000 мг каждые 2-3 часа в фазе развития болезни. 17 больных имели диуретическую реакцию, но только 7 имели заметное повышение СКФ. Santarovich et al. исследовали воздействие фуросемида при установленной ОПН – они назначали до 3200 мг фуросемида в сутки [6]. Суточный диурез был выше, а продолжительность олигурии, необходимость в диализе и время восстановления функции почек были меньше у пациентов, леченных фуросемидом по сравнению с контролем.

Маннитол и петлевые диуретики оказывают защитное действие при условии, если они вводятся до или во время индукции ОПН в большинстве моделей. Если эти препараты вводятся после индукции ОПН, имеется мало доказательств, что они улучшают СКФ, хотя может наблюдаться значительное увеличение диуреза. При этом они снижают расход энергии, увеличивают почечный кровоток, стимулируют синтез простагландинов и ускоряют выведение некоторых нефротоксических соединений. Маннитол также обладает потенциальной активностью выведения свободных радикалов кислорода.

Противоречивы литературные данные о возможности нефропротективного эффекта дофамина (допамин). Активация рецепторов дофамина  $D_1$  вызывает вазодилатацию с помощью механизма цАМФ. Рецепторы  $D_2$  обнаруживаются преимущественно на пресинаптических окончаниях постганглионарных симпатических нервов. Стимуляция рецепторов  $D_2$  приводит к снижению выделения норадреналина и к пассивной вазодилатации. Гемодинамические эффекты дофамина являются функцией относительно рецепторной связи и зависят от дозы. При низких дозах (0,5-1,0 мкг/кг/мин) допамин преимущественно активирует  $D_1$  и  $D_2$  рецепторы, вызывая вазодилатацию. Эффектом дофамина является поддержание системного артериального давления при одновременном сохранении или повышении почечного кровотока и скорости клубочковой фильтрации (когда он дается в низких и средних дозах). Допамин также повышает диурез и натрийурез. В большей части эти последние эффекты связаны с изменениями в гемодинамике почек. Однако некоторые данные демонстрируют, что он оказывает и прямое воздействие, подавляя реабсорбцию натрия канальцами. Henderson et al. сообщили о применении дофамина при лечении ОПН у 11 пациентов с нормальным артериальным давлением и олигурической ОПН, резистентной к фу-

росемиду. Допамин (2 мкг/кг/мин, внутривенно) через 2 часа увеличивал скорость истечения мочи от средней величины 10 до 112 мл/час. В семи наблюдениях повышение диуреза было стойким после прекращения введения дофамина. Несмотря на увеличение диуреза, эти авторы не отметили никакого явного немедленного воздействия на уровень креатинина сыворотки ни у одного пациента. Однако ни одному пациенту со стойким повышением диуреза в последующем не потребовался диализ, в то время как трем пациентам, у которых не сохранялось увеличение диуреза, все-таки потребовался диализ. Двое из семи пациентов первой группы умерли. Умерло также двое пациентов из второй группы. Parker et al. вводили допамин (1,5-2,5 мкг/кг/мин, внутривенно) 52 критическим больным, когда их СКФ снижалась ниже 40 мл/мин. 18 пациентам добавляли фуросемид (2-5 мг/кг/день). Скорость диуреза повысилась в среднем на 42 % во время инфузии дофамина, также как и СКФ и фракция экскреции натрия.

Тиреоидные гормоны оказывают множество воздействий на почку, которые благотворны при восстановлении при ОПН. Кроме того, что для стимуляции  $\beta$ -адренергической активности, которая приводит к повышению показателей почечного кровотока и СКФ, тиреоидные гормоны повышают пролиферацию клеток канальцевого эпителия, глюконеогенез и активность  $Na^+K^+$ -АТФазы. Тиреоидные гормоны также стимулируют несколько клеточных гормонов, важных при пролиферации клеток. Согласно предположениям, тиреоидные гормоны и аденирибонуклеозидмонофосфаты (АМФ) могут участвовать в общих молекулярных механизмах, таких как восполнение клеточных нуклеотидов и коррекция клеточных мембран путём восстановления  $Na^+K^+$ -АТФазы. Sutter et al. (1988) вводили внутривенно 100 или 200 мкг/кг веса тироксина до, немедленно после и через 24 часа после 45-минутной ишемии почек у крыс. Введение тироксина до ишемии не оказывало никакого воздействия на последующую функцию почек. Однако тироксин, вводимый непосредственно после или через 24 часа после ишемии, улучшал последующую СКФ. Содержание АТФ в ткани также было значительно выше после лечения тироксином.

В 2006 году были опубликованы исследования, впервые описавшие нефропротективное действие препаратов рекомбинантного эритропоэтина (ЕРО) при экспериментальной ОПН. Так, Spandou E. и соавторы показали, что канальцевый некроз через 48 ч после реперфузии у ЕРО-леченных крыс достоверно меньше [7]. Отмечено, что ЕРО подавляет апоптоз в клетках проксимальных и дистальных канальцев. Авторы предполагают, что цитопротективное действие ЕРО вероятно связано с антиапоптозным эффектом фактора транскрипции NF-kB. Johnson D. W. et al. использовали как эритропоэтин, так и дарбэпоэтин (дарбэпоэтин альфа, дарбопоэтин, DPO). Крысам проводилась билатеральная окклюзия в

течение 45 мин с последующей реперфузией. Животным вводили ЕРО в дозе 5000 ЕД/кг или DPO в дозе 25 мкг/кг во время ишемии или через 6 ч после реперфузии. Исследования проводили через 1, 2, 4 или 7 дней. Проводились морфологические и биохимические исследования на апоптоз. Введение ЕРО и DPO, в том числе отсроченное, значительно снижало степень морфологического повреждения почечного эпителия [8].

Тем не менее, наличие прямо противоположных литературных данных определило появление мнения о полной нецелесообразности консервативного лечения ОПН, а лишь необходимости заместительной почечной терапии. Мы не разделяем это мнение и считаем, что своевременное медикаментозное воздействие позволяет снизить степень почечного повреждения или вовсе избежать развития ОПН. При выявлении ОПН мы сразу начинаем проведение интенсивной медикаментозной нефропротекции, целью которой является устранение гипоксии канальцевого эпителия. Для восстановления объёма циркулирующей крови и улучшения притока крови к почкам увеличивается объём инфузионной терапии под контролем центрального венозного давления до достижения 60-80 мм вод. ст. в течение 4-6 часов. Органная перфузия потенцируется применением осмотически активных веществ – 20 % раствор глюкозы в количестве 400-800 мл в сутки, дозированная инфузия 15 % раствора маннитола в дозе 2-3 мл /кг массы тела в сутки, 10 % раствор хлорида натрия при гипонатриемии. При необходимости адреномиметической поддержки используем дофамин, не превышая «почечных» доз в 1-2 мкг/кг/мин. По мере стабилизации гемодинамики через 4-6 часов начинаем инфузию эуфиллина в дозе 8-10 мг/кг массы тела. Если в этот период ещё сохраняется гипотония и тахикардия, указанная суточная доза вводится дробно в 4-5 приёмов. Эуфиллин является комбинированным препаратом, включающим 80 % теофиллина и 20 % 1,2-этилендиамина. Основной компонент эуфиллина – теофиллин представляет собой метилксантиновый алкалоид, который осуществляет ингибирование фосфодиэстеразы и накопление в тканях циклического 3,5-аденозинмонофосфата (цАМФ). цАМФ тормозит способность миозина соединяться с актином, что уменьшает сократительную активность гладкой мускулатуры. Этилендиамин усиливает спазмолитический эффект. К сожалению, эуфиллин является коронаролитиком, и его использование невозможно в условиях нарушения коронарного кровообращения, выраженной сердечной недостаточности и грубых нарушениях ритма, поэтому его применяем после стабилизации гемодинамики путём возмещения гидробаланса и кардиотонической поддержки. Введение эуфиллина усиливает почечный кровоток и оказывает диуретическое действие, вызывая увеличение выведения с мочой воды и электролитов. Мы применяем инфузию эуфиллина в качестве средства восстановления па-

ренхиматозного кровотока в почках, что создаёт условия для доставки к повреждённому нефротелию кислорода и нутриентов, а также лекарственных препаратов, оказывающих нефропротективное антигипоксикантное действие. Восстановление кровоснабжения канальцев создаёт условия для эффективного использования петлевых диуретиков, одним из эффектов которых является блокада  $\text{Na}^+\text{-K}^+\text{-ATФазы}$ , что опосредованно позволяет значительно уменьшить кислородный долг в почке, улучшить переносимость органом гипоксии (Бреннер Б., 1995). В связи с непредсказуемостью диуретического эффекта фуросемид вводится болюсно в дозе 3 мг/кг с переходом к дозированной инфузии со скоростью 0,5 мг/кг в час под контролем почасового диуреза. Этот способ введения позволяет оперативно изменять дозу салуретика при избыточном диуретическом эффекте, поэтому средняя суточная доза составляет  $14\pm 9$  мг/кг массы тела. Соблюдение последовательности и комплексности назначения лекарственных препаратов, по нашему мнению, имеет принципиальное значение, позволяет осуществить максимальную доставку к нефротелию как кислорода, так и фуросемида. Последний, введённый в условиях централизации кровообращения и спазма почечных артериол, не попадает в почечную паренхиму, а напротив, может вызвать системную вазодилатацию и усугубление гипотонии. Кроме того, при высокой концентрации увеличивается и ототоксический эффект фуросемида [9].

Применение интенсивной «нефропротективной» терапии имеет существенное положительное действие в виде диуретического эффекта с развитием полиурии, а также снижением концентрации азотистых метаболитов в крови. Это служит косвенным признаком восстановления висцерального кровообращения в целом. Своевременное начало медикаментозной нефропротекции позволяет снизить потребность в ЗИТ у больных в критических состояниях.

#### Литература

1. Acute renal failure / J.M. Lazarus, B.M. Brenner [et al.]. – 3d ed. – New York: Churchill Livingstone, 1993. – 587 p.
2. Kellum J.A. The Acute Dialysis Quality Initiative: methodology / J.A. Kellum // *Adv. Ren. Replace Ther.* – 2002. – Vol. 9. – P. 245-247.
3. Ip-Yam P.C. Renal function and proteinuria after cardiopulmonary bypass: the effects of temperature and mannitol / P.C. Ip-Yam, S. Murphy, M. Baines // *Anesth. Analg.* – 1994. – Vol. 78. – P. 842-847.
4. Hager B. Effect of postoperative intravenous loop diuretic on renal function after major surgery / B. Hager // *Schwiz. Med. Wochenschr.* – 1996. – Vol. 126. – P. 666-673.
5. Жидоморов Н.Ю. Влияние фуросемида на внутривисцеральную гемодинамику / Н.Ю. Жидоморов, С.Ю. Штрыголь, А.В. Садин // *Эксперим. и клин. фармакол.* – 2002. – № 3. – С. 22-24.

6. High-Dose Furosemide for Established ARF: A Prospective, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Multicenter Trial / F. Cantarovich, B. Rangoonwala, H. Lorenz [et al.] // Am. J. Kidney Dis. – 2004. – Vol. 44. – P. 402-409.
7. Erythropoietin attenuates renal injury in experimental acute renal failure ischaemic/reperfusion / E. Spandou, I. Tsouchnikas, G Karkavelas. [et al.] // Nephrol. Dial. Transplant. – 2006. – Vol. 21. – P. 330-336.
8. Delayed administration of darbepoetin or erythropoietin protects against ischemic acute renal injury and failure / D.W. Johnson, B. Pat, D.A. Vesey [et al.] // Kidney Int. – 2006. – Vol. 69. – P. 1806-1813.
9. Машковский М.Д. Лекарственные средства. – 16-е изд./ М.Д. Машковский – М.: Новая волна, 2012. – 1216 с.

## МОЖЛИВОСТІ МЕДИКАМЕНТОЗНОЇ НЕФРОПРОТЕКЦІЇ І ПРОФІЛАКТИКИ ГОСТРОЇ НИРКОВОЇ НЕДОСТАТНОСТІ

*С.Є. Хорошилов, А.В. Нікулін*

**Резюме.** На основі даних літератури проаналізовано сучасні методи фармакологічної нефропротекції при гострій нирковій недостатності. Зокрема, розглянуто результати застосування манітолу, петльових діуретиків (фуроземід і етакринова кислота), дофаміну, тиреоїдних гормонів, еритропоєтину та його пролонгованого аналога дарбепоєтину. Наведена власна схема консервативної нефропротективної терапії гострої ниркової недостатності. Зроблено висновок про те, що своєчасний медикаментозний вплив дозволяє знизити ступінь ниркового пошкодження або зовсім уникнути розвитку гострої ниркової недостатності.

**Ключові слова:** медикаментозна нефропротекція, гостра ниркова недостатність, консервативна терапія.

## CAPABILITIES OF MEDICAMENTAL NEPHROPROTECTION AND PREVENTION OF ACUTE KIDNEY FAILURE

*S.E. Khoroshilov, A.V. Nikulin*

**Abstract.** Modern methods of pharmacological nephroprotection of acute kidney failure based on literary data are analyzed. The results of the use of mannitol, loop diuretics (furosemide and ethacrynic acid), dopamine, thyroid hormones, erythropoietin and its prolonged form darbepoetin are considered, in particular, our own scheme of the conservative nephroprotective treatment of acute kidney failure is presented. It has been concluded that a modern medicament influence makes it possible to decrease the damage rate of the kidneys or completely avoid the development of acute kidney failure.

**Key words:** medicamental nephroprotection, acute kidney failure, conservative therapy.

RI of General Resuscitation Science Named after V.A. Negovsky of RAMS Chief Military Hospital Named after Acad. N.N. Burdenko, Ministry of Defence of Russia (Moscow, Russian Federation)

Рецензент – проф. І.І. Заморський

Buk. Med. Herald. – 2012. – Vol. 16, № 3 (63), part. 2. – P. 31-35

Надійшла до редакції 30.08.2012 року

© С.Є. Хорошилов, А.В. Нікулін, 2012

УДК 612.460:615-015

*С.Ю. Штрыголь, О.В. Товчига, О.О. Койро, Е.Г. Щёкина,  
В.С. Штрыголь, Е.В. Бондарев, Н.А. Домар*

## НОВЫЕ ПЕРСПЕКТИВЫ НЕФРОПРОТЕКЦИИ

Национальный фармацевтический университет, г. Харьков, Украина

**Резюме.** Обобщен опыт экспериментального исследования нефропротекторной активности препаратов разных групп. Обсуждаются их механизмы действия, сопутствующие свойства и перспективы применения.

**Ключевые слова:** нефропротекция.

**Введение.** Острая почечная недостаточность (ОПН) является угрожающим жизни состоянием. Хронический патологический процесс в почках часто имеет необратимый характер безотносительно нозологической формы, что отражено в тер-

мине «хроническая болезнь почек» (ХБП). Закономерна потребность в интегральном нефропротекторном вмешательстве – первичной и вторичной профилактике заболеваний почек, ослаблении действия нефротоксинов, в т.ч. лекарств и

© С.Ю. Штрыголь, О.В. Товчига, О.О. Койро, Е.Г. Щёкина, В.С. Штрыголь, Е.В. Бондарев, Н.А. Домар, 2012

неблагоприятных средовых влияний. Однако нефропротекторы не выделены в классификациях лекарств, в т.ч. АТС. Информация о нефропротекторной активности отдельных препаратов часто фрагментарна, имеет разную степень доказательности и далеко не всегда внедряется в практику.

**Цель исследования.** Обобщение многолетнего опыта экспериментальных исследований известных и потенциальных нефропротекторов на различных экспериментальных моделях.

**Материал и методы.** Опыты на крысах и мышцах (ишемическая, миоглобинурическая, этиленгликолевая модели ОПН, модели гентамициновой и диабетической нефропатии, острого общего охлаждения, церебральной ишемии) с исследованием выделительной функции почек (ВФП) – скорости клубочковой фильтрации (СКФ) и реабсорбции в условиях водного диуреза и при спонтанном мочеотделении, показателей азотистого обмена и прооксидантно-антиоксидантного статуса.

**Результаты исследования и их обсуждение.** Нефропротекторная активность политропных метаболических препаратов, влияющих на типовые механизмы повреждения клетки, в значительной мере ожидаема. Доказана эффективность мексидола (50-100 мг/кг) на моделях ишемической, миоглобинурической, этиленгликолевой ОПН, гентамициновой нефропатии [8], что подтверждено данными [7]. Это обосновывает расширение сферы применения мексидола. Механизм основан на поддержании почечного кровотока и СКФ, снижении протеинурии, азотемии, антиоксидантных влияниях [7, 8, 11]. Аналогичный эффект оказывает новое соединение с полимодальным действием – спироциклическое производное оксиндола (4,3'-спиро[(2-амино-3-циано-4,5-дигидропирано[3,2-С]-хромен-5-он)-5-метил-2'-оксиндол, 5 мг/кг) на модели ишемической ОПН у крыс [11].

В патогенезе ОПН и ХБП участвуют провоспалительные цитокины. Рекомбинантный антагонист рецепторов интерлейкина-1 (АРИЛ-1) при ишемической (но не этиленгликолевой) ОПН в дозе 3 мг/кг снижает раннюю летальность и сохраняет ВФП, уменьшает отек почек, печени, головного мозга. АРИЛ-1 из-за белковой природы и иммунотропного действия может отрицательно влиять на почки интактных крыс, но этот эффект обратим [4].

На глицероловой модели ОПН проявляет нефропротекторные свойства кровезаменитель с газотранспортными и мембраностабилизирующими свойствами перфторан (5 мл/кг внутривенно). Имея умеренное мочегонное действие, он в полиурической стадии ОПН нормализует диурез и питьевую активность, увеличивает СКФ и канальцевую реабсорбцию, снижает креатининемию и протеинурию, повышает выживаемость [1].

Экстракт гинкго (билобил, 2 мг/кг) увеличивает почечный кровоток и диурез, снижает проте-

инурию при ишемической и глицероловой ОПН, проявляя антиоксидантные свойства [6]. Нефропротекторный эффект биллобила подтвержден у детей с хроническим пиелонефритом.

Перспективное отечественное лекарственное растение с обширной сырьевой базой – съезд обыкновенная. Ее экстракт (1 г/кг) оказывает защитный эффект на 4 моделях поражения почек, не уступая хофитолу либо превосходя его. Экстракт съезды предотвращает анурию и сдерживает полиурию в динамике ОПН, противодействует протеинурии и гиперазотемии [10]. Проводится поиск активных компонентов экстракта и выяснение его фармакодинамики (доказаны гепатопротекторные свойства [5]). Леспенефрил и хофитол неэффективны при ишемической ОПН, однако на модели миоглобинурической ОПН хофитол проявляет защитные свойства. Корвитин и леспенефрил, в отличие от хофитола и экстракта съезды, не снижают общую летальность мышей с этиленгликолевой ОПН [10]. Но на модели миоглобинурической ОПН корвитин эффективен, что согласуется с данными [3]. На модели острого общего охлаждения у препаратов кверцетина (корвитина, липофлавона) и глюкозамина выявлен защитный эффект на ВФП [2], ценный для потенциальных фригопротекторов.

Оригинальный противодиабетический препарат диакамф – ( $\pm$ )-дис-3-(2'-бензимидазол)-1,2,2-триметилциклопен-танкарбоновая кислота – превосходит эналаприлат как нефропротектор на модели диабетической нефропатии, но не эффективен при поражении почек другой этиологии [12].

Изучены ренальные эффекты церебропротекторов при ишемии головного мозга. Церебролизин, инстенон и пирацетам, но не кавинтон улучшают сниженное кровоснабжение почек и проявляют диуретические свойства, что важно для их противоотечного действия на головной мозг [9].

### Вывод

В эксперименте установлена нефропротекторная активность ряда антигипоксантов и антиоксидантов (мексидол, новое спироциклическое производное оксиндола, перфторан), фитопрепаратов (билобил, экстракт съезды и его компоненты, леспенефрил, хофитол), корвитина, липофлавона, антицитокиновых препаратов (АРИЛ-1), диакамфа. Выявлены ренальные эффекты ряда церебропротекторов и их роль в защите головного мозга.

**Перспективы дальнейших исследований.** Дальнейшее изучение механизмов действия и фармакодинамики нефропротекторов, выявление основных действующих веществ препаратов растительного происхождения.

### Литература

1. Борисова И.В. Влияние перфторана на выделительную функцию и кровоснабжение почек у крыс на модели почечной недостаточности / И.В. Борисова, С.Ю. Штрыголь // Нефрология. – 2003. – Т. 7, прил. 1. – С. 152-153.

2. Вплив фригопротекторів на стан видільної функції нирок мишей після гострого загального охолодження / Н.А. Домар, Є.В. Бондарев, С.Ю. Штриголь [та ін.] // Фармац. ж. – 2011. – № 6. – С. 49-55.
3. Горошко О.М. Лікувальні властивості ліпофлавонолу і корвітину при експериментальній гострій нирковій недостатності: автореф. дис. на здобуття наук. ступ. канд. фарм. наук: спец. 14.03.05 "Фармакологія" / О.М. Горошко. – Х., 2009. – 20 с.
4. Інноваційні перспективи використання рекомбінантного антагоніста рецепторів інтерлейкіну-1 (АІЛІ-1) в якості нефропротектора / К.Г. Щокіна, С.Ю. Штриголь, С.М. Дроговоз, О.В. Товчига. – Інф. лист. – К., 2011. – 4 с.
5. Койро О.О. Експериментальне обґрунтування застосування екстракту яглиці звичайної при сполучному токсичному ураженні печінки та нирок / О.О. Койро, О.В. Товчига, С.Ю. Штриголь // Укр. біофармац. ж. – 2011. – № 2 (13). – С. 24-28.
6. Назаренко М.Е. Эффективность стандартизованного экстракта *Ginkgo biloba* (билобила) при почечной недостаточности в эксперименте: автореф. дис. на соиск. науч. степ. канд. мед. наук: спец. 14.00.25 "Фармакология, клиническая фармакология" / М.Е. Назаренко. – Курск, 2004. – 20 с.
7. Пасевич С.П. Перебіг гострої ниркової недостатності за умов екзогенної гіпоксії: автореф. дис. на здобуття наук. ступеня канд. мед. наук: спец. 14.03.04 "Патологічна фізіологія" / С.П. Пасевич. – Чернівці, 2010. – 20 с.
8. Патент на винахід 87889, Україна, МПК (2009) А61К 31/4425, А61Р 13/12 (2009.01) Застосування мексидолу як нефропротекторного засобу / Аракелян Н.Г., Штриголь С.Ю. – № а200708434; заявл. 23.07.2007; опубл. 25.08.2009. – Бюл. № 16. – 4 с.
9. Садин А.В. Модуляция солевым режимом цереброваскулярных и ренальных эффектов средств, применяемых при нарушении мозгового кровообращения: автореф. дис. на соиск. науч. степ. канд. мед. наук: спец. 14.00.25 "Фармакология, клиническая фармакология" / А.В. Садин. – Курск, 2003. – 20 с.
10. Товчига О.В. Дослідження сечогінної, нефропротекторної, гіпоурикемічної дії яглиці звичайної (*Aegorodium podagraria* L.) як основа для створення лікарських засобів: автореф. дис. на здобуття наук. ступ. канд. фарм. наук: спец. 14.03.05 "Фармакологія" / О.В. Товчига. – Х., 2009. – 21 с.
11. Цубанова Н.А. Нefропротекторні властивості спіроциклічного похідного оксіндолу на моделі ішемічної гострої ниркової недостатності / Н.А. Цубанова, С.Ю. Штриголь // Фармаком. – 2011. – № 3. – С. 65-68.
12. Штриголь В.С. Нefропротекторные свойства диакамфа на модели аллоксанового сахарного диабета у мышей / В.С. Штриголь, О.В. Товчига, С.И. Мерзлякин // Ж. клін. та лаб. мед. – 2009. – Т. 4, № 2. – С. 101-104.

### НОВІ ПЕРСПЕКТИВИ НЕФРОПРОТЕКЦІЇ

*С.Ю. Штриголь, О.В. Товчига, О.О. Койро, К.Г. Щокіна,  
В.С. Штриголь, Є.В. Бондарев, Н.А. Домар*

**Резюме.** Узагальнено досвід експериментального дослідження нефропротекторної активності препаратів різних груп. Обговорюються їхні механізми дії, супутні властивості та перспективи застосування.

**Ключові слова:** нефропротекція.

### NEW PERSPECTIVES OF NEPHROPROTECTION

*S. Yu. Shtrygol', O. V. Tovchiga, O. O. Koyro, K. G. Shchekina,  
V. S. Shtrygol', E. V. Bondarev, N. A. Domar*

**Abstract.** The experience of an experimental research of the nephroprotective activity of medical agents of different groups is generalized. The mechanisms of their action, their concomitant properties as well as perspectives of their use are discussed.

**Key words:** nephroprotection.

National University of Pharmacy (Kharkiv, Ukraine)

Рецензент – проф. І.І. Заморський

Buk. Med. Herald. – 2012. – Vol. 16, № 3 (63), part. 2. – P. 35-37

Надійшла до редакції 12.07.2012 року

# Оригінальні дослідження

УДК 616.61-78.616.8-009.615.831.4

Х.Я. Абрагамович

## КЛІНІЧНА ЕФЕКТИВНІСТЬ ВПЛИВУ УЛЬТРАФІОЛЕТОВОГО ОПРОМІНЕННЯ НА СВЕРБІЖ ШКІРИ У ДІАЛІЗНИХ ХВОРИХ

Львівський національний медичний університет ім. Д. Галицького, Україна

**Резюме.** Уремічний свербіж шкіри – це приклад того, що давні та досі не вирішені клінічні проблеми ускладнюють лікування та погіршують якість життя хворих на хронічну хворобу нирок V стадії, які перебу-

вають на гемодіалізі через недостатнє визначення остаточних методів лікування.

**Ключові слова:** свербіж шкіри, гемодіаліз, ультрафіолетове опромінення.

**Вступ.** Свербіж шкіри (СШ) – один із розповсюджених симптомів, який виявляється у 50,0-60,0 % пацієнтів на діалізованому етапі лікування [1].

У хворих на хронічну хворобу нирок V стадії СШ найчастіше буває постійним і виснажливим і досі не знайдено універсального та ефективного засобу для його зменшення або ліквідації [2].

Припускаємо, що ультрафіолетове опромінення (УФО) може мати вплив на певні ланки патогенезу, які спричиняють СШ. З огляду на те, що описані випадки, коли УФО хворих на ХХН призводило до полегшення уремічного свербіжу, його застосування представляється доцільним, але маловивченим методом лікування [3].

**Мета дослідження.** Простежити клінічну ефективність впливу курсу лікування УФО на СШ протягом 1-го року в діалізних хворих на хронічну хворобу нирок V стадії.

**Матеріал і методи.** Пацієнтам, які перебували на лікуванні у відділенні гемодіалізу, запропоновано заповнити анкети-опитувальники з оцінки свербіжу шкіри – Skindex-16.

Інтенсивність проявів СШ оцінювалася за допомогою шкали «Загальний рахунок» анкети-опитувальника, від 0-100 балів. Відсутність проявів СШ встановлювались у межах 0,00-1,00 бала, прояви СШ встановлювались у межах 1,01-100,0 бала. Отже, на основі цього сформовано групу, де перебували n=48 пацієнтів з ознаками СШ.

Анкети-опитувальники роздавали на початку дослідження, після курсу лікування УФО (10 сеансів), а також через один, шість та дванадцять місяців після закінчення лікування УФО.

Для збору та подальшого опрацювання результатів досліджень побудована база даних обстежуваних пацієнтів у вигляді таблиці, у форматі Microsoft Excel 2007. Використовувались описова статистика, де оцінювали середнє значення (M) та стандартну похибку (m) за усіма шкалами СШ. Для порівняння між групами використовували t-критерій Стюдента і враховували рівень значимості (p).

**Результати дослідження та їх обговорення.** Вирішуючи мету, ми виявили вірогідну різницю між показниками шкал СШ до та після проведення сеансів УФО. Після курсу лікування УФО у n=48 (100,0 %) пацієнтів із СШ, які брали участь у дослідженні, зникли прояви СШ (табл.).

У 26 (54,1 %) пацієнтів СШ не відновився через місяць після курсу лікування УФО. У 22 (45,9 %) осіб через місяць після курсу лікування УФО з'явився СШ. У 19 (39,6 %) осіб СШ < 50,0 бала, а в 3 (6,3 %) СШ > 50,0 бала. Простежувалася вірогідна різниця за усіма шкалами СШ порівняно з такими ж до УФО. Вони були вірогідно нижчі. Це підтверджує клінічну ефективність УФО, яка утримувалась і через один місяць після лікування (табл.).

Таблиця

**Динаміка показників свербіжу шкіри (M±m) у пацієнтів упродовж року після лікування ультрафіолетовим опроміненням порівняно з показниками до лікування**

Шкали Skindex-16	До лікування УФО	Після курсу лікування УФО	Через 1 місяць після лікування УФО	Через 6 місяців після лікування УФО	Через 12 місяців після лікування УФО
Симптоми	38,82±4,3	0,62±0,2*	11,04±2,3*	10,80±2,1*	12,50±2,5*
Емоції	56,19±4,7	0,00±0,00*	14,22±3,4*	15,10±3,1*	19,04±3,8*
Функції	40,50±5,5	0,00±0,00*	6,37±2,4*	8,33±2,5*	12,31±3,6*
Загальний рахунок	46,82±4,3	0,15±0,05*	10,85±2,4*	11,79±2,3*	15,18±3,0*

Примітка. \* – p<0,001 – різниця вірогідна порівняно з показниками до лікування УФО; УФО – ультрафіолетове опромінення

Через шість місяців після курсу лікування у 24 (50,0 %) пацієнтів утримувався стійкий позитивний ефект лікування УФО, СШ не відновився. У 24 (50,0 %) осіб СШ з'явився: у 21 (43,8 %) пацієнта СШ < 50,0 бала, а в 3 (6,3 %) СШ > 50,0. Виявлена вірогідна різниця між показниками СШ за усіма шкалами в групі із СШ до лікування УФО та через шість місяців. Шкала «Загальний рахунок» за СШ становила  $10,85 \pm 2,11$  та вірогідно відрізнялась від показників до лікування УФО (див. табл.).

Через 12 місяців після курсу лікування клінічно стійкий позитивний ефект УФО утримувався у 22 (45,8 %) пацієнтів. У 26 (54,2 %) осіб СШ відновився, з них у 22 (45,8 %) пацієнтів СШ < 50,0 бала, а в 4 (8,4 %) осіб СШ > 50,0. Виявлена вірогідна різниця за усіма шкалами СШ у пацієнтів зі свербіжем до лікування УФО та через 12 місяців після лікування (див. табл.).

#### Висновки

1. Аналіз безпосередньої ефективності ультрафіолетового опромінення показав, що впродовж одного місяця після лікування в 100,0 % пацієнтів із свербіжем шкіри зникли прояви свербіжу шкіри. Виявлена вірогідна різниця між показниками, свербіж шкіри достовірно зменшився.

2. Стійкий позитивний ефект через один місяць після лікування ультрафіолетовим опроміненням утримувався у 54,1 % пацієнтів. У решті осіб з'явився свербіж шкіри, але з меншою інтенсивністю порівняно з показниками до ультрафіолетового опромінення.

3. Через шість місяців стійкий позитивний клінічний ефект лікування ультрафіолетовим опроміненням утримувався у 50,0 % пацієнтів.

4. Через 12 місяців після курсу лікування ультрафіолетовим опроміненням клінічно стійкий позитивний ефект все ще утримувався в 45,8 % пацієнтів.

**Перспективи подальших досліджень.** На основі вищевказаного можна стверджувати, що ультрафіолетове опромінення є клінічно ефективним методом у лікуванні осіб зі свербіжем шкіри, можливо, його ефективність буде утримуватись і надалі, але наші клінічні дослідження завершилися спостереженням протягом 12 місяців.

#### Література

1. Дудар І.О. Свербіж шкіри та якість життя у хворих на гемодіалізі / І.О. Дудар, Ю.І. Гончар, Х.Я. Абрагамович // Укр. ж. нефрол. та діалізу. – 2007. – № 3 (15). – С. 33.
2. Дудар І.О. Свербіж шкіри як загальне поняття. Свербіж шкіри при хронічній нирковій недостатності / І.О. Дудар, Т.Н. Абрагамович, Х.Я. Абрагамович // Укр. ж. нефрол. та діалізу. – 2008. – № 1 (17). – С. 77.
3. Дудар І.О. Свербіж у хворих на гемодіалізі та його лікування. Ефект лікування ультрафіолетовим випромінюванням / І.О. Дудар, Ю.І. Гончар, Х.Я. Абрагамович // Укр. ж. нефрол. та діалізу. – 2011. – № 1 (29). – С. 12.

## КЛИНИЧЕСКАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ ВОЗДЕЙСТВИЯ УЛЬТРАФИОЛЕТОВОГО ОБЛУЧЕНИЯ НА ЗУД КОЖИ У ДИАЛИЗНЫХ БОЛЬНЫХ

*К.Я. Абрагамович*

**Резюме.** Уремический зуд кожи – это пример того, что давние и до сих пор нерешенные клинические проблемы затрудняют лечение и ухудшают качество жизни больных с хронической болезнью почек V стадии, находящихся на гемодиализе из-за недостаточного определения окончательных методов лечения.

**Ключевые слова:** зуд кожи, гемодиализ, ультрафиолетовое облучение.

## CLINICAL EFFECTIVENESS OF THE EFFECT OF ULTRAVIOLET RADIATION ON SKIN ITCH IN DIALYSIS PATIENTS

*H.Ya. Abrahamovych*

**Abstract.** Uremic pruritus is an example of the fact that old and still unresolved clinical problems complicate treatment and worsen the quality of life of patients with chronic kidney disease of stage V who are on hemodialysis because of inadequate decision of the final methods of treatment.

**Key words:** skin itch, hemodialysis, ultraviolet radiation.

Danylo Halytskyi National Medical University (L'viv, Ukraine)

Рецензент – проф. О.І. Денисенко

Buk. Med. Herald. – 2012. – Vol. 16, № 3 (63), part 2. – P. 38-39

Надійшла до редакції 09.08.2012 року

УДК 616.33-002.2-07:579.835.12

А.А. Авраменко

**СЛУЧАЙ ФОРМИРОВАНИЯ ЯЗВЫ ДВЕНАДЦАТИПЕРСТНОЙ КИШКИ, ОСЛОЖНЁННОЙ КРОВОТЕЧЕНИЕМ, У БОЛЬНОГО С ХРОНИЧЕСКОЙ ПОЧЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ**Центр прогрессивной медицины и реабилитации «Rea<sup>+</sup>Med», г. Николаев, Украина

**Резюме.** Изучен случай формирования язвы двенадцатиперстной кишки, осложнённой кровотечением, у больного, страдающего в течение двух лет хронической почечной недостаточностью (ХПН). Установлено, что больной страдал латентной формой хронического

гастрита типа В с высокой степенью обсеменённости слизистой желудка хеликобактерной инфекцией - (+ + + +), что и явилось причиной язвообразования.

**Ключевые слова:** ХПН, хеликобактерная инфекция, язвенная болезнь.

**Введение.** Прошло уже почти 30 лет со дня открытия австралийскими учёными Б. Маршаллом и Дж. Р. Уорреном инфекции *Helicobacter pylori* (НР), которая является этиологическим фактором хронического гастрита (ХГ) типа В, язвенной болезни (ЯБ) и рака желудка [1], однако до сих пор до конца не изучено её влияние на развитие патологии других органов желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) и органов других систем организма. Также до сих пор не изучено влияние уже сформировавшейся патологии органов других систем организма на развитие язвенного процесса, и, в частности, патологии почек с формированием ХПН.

**Цель исследования.** Изучить особенности формирования язвенного процесса у больных с ХПН.

**Материал и методы.** Нами был изучен случай формирования язвенного процесса в луковице двенадцатиперстной кишки (ДПК), осложнённый кровотечением, у больного с ХПН.

Больной С., 47 лет, 2 года страдал ХПН, которая развилась на фоне хронического пиелонефрита; регулярно проходил гемодиализ, однако по срокам прохождения очередного курса опоздал на 14 дней. Был осмотрен 25.05.11 г. При опросе предъявлял жалобы на слабость, вялость, быструю утомляемость, головокружение, чёрный полужидкий стул, который появился за 1 сутки до обращения. Раньше никогда не страдал явной патологией со стороны ЖКТ. Так же было выяснено, что за 2 суток до появления данных симптомов у больного произошёл конфликт с дочерью.

Комплексное обследование больного включало: пошаговую внутрижелудочную рН-метрию по методике Чернобрового В.Н. [7], эзофагогастродуоденоскопию, двойное тестирование на НР-инфекцию (уреазный тест и микроскопирование окрашенных по Гимза мазков-отпечатков), биопсийный материал для которых брался из четырех топографических зон желудка: из средней трети антрального отдела и тела желудка по большой и малой кривизне, по разработанной нами методике [5], а также гистологическое исследование состояния самой слизистой желудка этих же зон, согласно последней классификации [3].

**Результаты исследования и их обсуждение.**

При проведении рН-метрии уровень кислотности желудочного сока соответствовал гипoaкцидности выраженной тотальной. При проведении эзофагогастродуоденоскопии отмечался резкий запах аммиака, который усилился при прохождении кардиального жома. Слизистая желудка была бледной, очагово гипертрофированной. В просвете определялось небольшое (до 20 мл) количество желудочного сока с примесью «кофейной гущи». Привратник – зиял, был свободно проходим. В луковице ДПК по задней стенке в средней трети определялся язвенный дефект (0,9×0,7 см), глубокий, с выраженным воспалительным валом, покрытый серым рыхлым некрозом с тремя мелкими (до 0,1-0,2 см в диаметре) чёрными тромбами в центре дефекта. При проведении тестирования на НР хеликобактерная инфекция была обнаружена во всех четырех топографических зонах при высокой степени обсеменения слизистой – (+ + + +) (больше 100 бактерий во всех полях зрения и время наступления положительного уреазного теста – меньше 10 минут). При проведении гистологического исследования во всех зонах был диагностирован хронический активный гастрит со степенью активности – (+ + +). Больному был выставлен диагноз: язва луковицы двенадцатиперстной кишки в активной стадии. Желудочно-кишечное кровотечение в стадии гемостаза (стадия II (в)). Хронический гастрит типа В.

При обсуждении данного случая нужно иметь в виду, что ХГ типа В очень часто протекает в латентной форме и может формироваться ещё в раннем детстве [1]. При ХПН желудок берёт на себя экскреторную функцию почек. Викарная функция желудка приводит к повышенной экскреции азотистых продуктов в просвет органа [6]. Таким образом, в желудок регулярно попадает мочевины. Обладая уреазной активностью, НР-инфекция разлагает эту мочевины до аммиака, причём в этом процессе отсутствует принцип обратной связи [4]. Это приводит к накоплению в полости желудка большого количества «остаточного» аммиака, который не пошёл на нейтрализацию соляной кислоты вокруг бактерий [2].



Этим объясняется усиление запаха аммиака при вхождении эндоскопом в полость желудка.

Сам механизм формирования язвенного дефекта в луковице ДПК и осложнения в виде кровотечения объясним с точки зрения новой теории язвообразования – теории «едкого щелочного плевка» (аммиачно-щелочного повреждения) (Авраменко А.А., Гоженко А.И., 2007) [2]. Пропуск планового сеанса гемодиализа повысил уровень экскреции мочевины и резко увеличил концентрацию аммиака в полости желудка. Ссора с дочерью привела к формированию психоэмоционального напряжения, что спровоцировало гиперкинез – усиление и углубление перистальтической волны желудка, что создало эффект «поршня» – быстрое продвижение большого объема аммиака через весь желудок – от кардиального отдела в сторону антрального отдела желудка, с резким повышением его концентрации в узком месте – пилорическом канале, что сформировало постоянную струю аммиака (сопло Борда), которая достигала максимальной плотности в месте препятствия – возле слизистой стенки луковицы ДПК. В этом месте аммиак под высоким давлением быстро соединился с влагой (влажность в ДПК достигает 98 %) и сформировал соединение, которое известно как нашатырный спирт и которое относится к едким щелочам. Щелочной характер данному веществу придает гидроксид аммония, концентрация которого в этом случае резко возросла. Концентрируясь в конце струи, гидроксид аммония вызвал локальное повреждение слизистой в виде округлого глубокого дефекта, покрытого рыхлым некрозом. Как известно, едкие щелочи продолжают своё повреждающее действие, проникая глубоко в ткани и повреждая сосуды, что и привело к кровотечению [2]. Кислотно-пептический фактор не выступал в роли фактора повреждения, что подтвердилось выявленным у больного очень низким уровнем кислотности желудочного сока.

### Выводы

Формирование у больных с почечной патологией хронической почечной недостаточности может способствовать формированию язвенной болезни с высоким риском развития осложнений, и в первую очередь – кровотечения.

### Перспективы дальнейшего исследования.

Провести более расширенные исследования по частоте выявления ХГ типа В у больных с различной патологией почек.

### Литература

1. Авраменко А.А. Хеликобактериоз / А.А. Авраменко, А.И. Гоженко – Одесса: ЧП «ФОТОСИНТЕТИКА», 2004. – 324 с.
2. Авраменко А.А. Язвенная болезнь (очерки клинической патофизиологии) / А.А. Авраменко, А.И. Гоженко, В.С. Гойдык. – Одесса: ООО «РА «АРТ-В», 2008. – 304 с.
3. Ендоскопія травного каналу. Норма, патологія, сучасні класифікації / В.Й. Кімакович, В.І. Нікішаєв, І.М. Тумак [та ін.]; за ред. В.Й. Кімаковича і В.І. Нікішаєва. – Львів: Медицина Світу, 2008. – 208 с., іл.
4. Исаков В.А. Хеликобактериоз / В.А. Исаков, И.А. Домарадский. – М.: Медпрактика-М, 2003. – 411 с.
5. Патент на корисну модель 17723 Україна, UA МПК А61В1/00 Спосіб діагностики хронічного гастриту типу В, а також виразкової хвороби та раку шлунка, асоційованих з гелікобактерною інфекцією / А.О. Авраменко. – № u 200603422; заявл. 29.03.06; опубл. 16.10.06, Бюл. № 10. – 4 с.
6. Состояние систем организма при заболеваниях почек / [Белицкая Г.А., Глоризова Т.Г., Кожевников А.Д. и др.]; под ред. Л.А. Пырига. – К.: Здоровья, 1988. – 208 с.
7. Чернобровый В.Н. Клиническое применение индикатора кислотности желудка (методические рекомендации) / В.Н. Чернобровый. – Винница, 1991. – С. 3-12.

## ВИПАДОК ФОРМУВАННЯ ВИРАЗКИ ДВНАДЦЯТИПАЛОЇ КИШКИ, УСКЛАДНЕНОЮ КРОВОТЕЧЕЮ, У ХВОРОГО НА ХРОНІЧНУ НИРКОВУ НЕДОСТАТНІСТЬ

*А.О. Авраменко*

**Резюме.** Досліджено випадок формування виразки дванадцятипалої кишки, ускладненою кровотечею, у хворого, який страждав протягом двох років хронічною нирковою недостатністю (ХНН). Встановлено, що хворий страждав латентною формою хронічного гастриту типу В з високим ступенем обмінення слизової шлунка гелікобактерною інфекцією – (+ + + +), що і стало причиною виразкоутворення.

**Ключові слова:** ХНН, гелікобактерна інфекція, виразкова хвороба.

## A CASE OF THE FORMATION OF DUODENAL ULCER COMPLICATED BY BLEEDING IN A PATIENT WITH CHRONIC RENAL FAILURE

*A.A. Avramenko*

**Abstract.** A case of the formation of duodenal ulcer complicated by hemorrhage in a patient, suffering from chronic renal failure (CRF) for 2 years has been studied. It has been established that the patient was afflicted with a latent form of

chronic gastritis of type B with a high degree of a *Helicobacter pylori* infection dissemination of the mucous coat of the stomach – (+ + + +), the latter having become the cause of ulcer formation.

**Key words:** CRF, *Helicobacter pylori* infection, peptic ulcer.

Center of Progressive Medicine and Rehabilitation «Rea + Med» (Nikolayev, Ukraine)

Рецензент – проф. Л.О. Зуб

Buk. Med. Herald. – 2012. – Vol. 16, № 3 (63), part 2. – P. 40-42

Надійшла до редакції 27.08.2012 року

© А.А. Авраменко, 2012

УДК 611.611:612.63:615.225.2:615.03:599.323.4

*И.Ю. Акиншевич, Е.Ю. Шаповалова*

## ДИНАМИКА ИЗМЕНЕНИЯ СОДЕРЖАНИЯ ГЛИКОГЕНА И ГЛИКОПРОТЕИНОВ В КЛЕТКАХ ЗАКЛАДOK ПОЧЕК КРЫС, РАЗВИВАВШИХСЯ В НОРМЕ И ПОД ВЛИЯНИЕМ ИНГИБИТОРОВ АНГИОТЕНЗИН-ПРЕВРАЩАЮЩЕГО ФЕРМЕНТА

Крымский государственный медицинский университет им. С.И. Георгиевского, г. Симферополь, Украина

**Резюме.** Изучено содержание и перераспределение гликогена и гликопротеинов в клетках эпителия и мезенхимы почек крыс, развивающихся в норме и в условиях приема беременными самками эналаприла. Установлено, что под влиянием различных доз эналаприла происходит изменение содержания гликогена и

гликопротеинов в клетках эпителиальных и мезенхимных закладок почек. Наибольшее изменение содержания гликогена и гликопротеинов происходит под влиянием субтоксической дозы эналаприла.

**Ключевые слова:** эмбриогенез, почка, эналаприл, гликоген, гликопротеины.

**Введение.** Ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента (АПФ), такие как гипотензивный препарат эналаприл, связывают активный каталитический фрагмент фермента и блокируют, таким образом, переход ангиотензина I в биологически активный пептид ангиотензин II [7]. Считается, что они проникают через гематоплацентарный барьер, циркулируют в амниотической жидкости и заглатываются плодом. Однако информация о применении данной группы препаратов у женщин фертильного возраста весьма противоречива. В литературе имеется достаточное количество работ, свидетельствующих о том, что ренин-ангиотензиновая система активна и в период пренатального развития, и ее активность физиологически более высокая, чем в постнатальном периоде. Она выполняет те же функции по поддержанию величины артериального давления, что и у взрослых, играет важную роль в регуляции маточно-плацентарного кровообращения и становлении сердечно-сосудистой системы плода. Кроме того, ренин-ангиотензиновая система обеспечивает нормальное развитие эмбрионов [6]. Секретция ренина контролируется концентрацией его в крови по принципу обратной связи [8]. Клеток же, секретирующих ренин, у зародышей и плодов больше, чем в постнатальном периоде [5].

В пренатальном органогенезе гликоген и гликопротеины являются энергетическим и пластическим материалом, обеспечивающим диффе-

ренцировку клеток многих органов [3, 4]. В настоящий момент нами не найдена информация о содержании этих компонентов углеводного обмена при дифференцировке закладок почек в условиях приема матери ингибиторов АПФ, несмотря на несомненную актуальность данной проблемы.

**Цель исследования.** Определение содержания и перераспределения гликогена и гликопротеинов в клетках эпителиальных и мезенхимных закладок развивающихся почек крыс в норме и под действием эналаприла.

**Материал и методы.** В исследовании использованы эмбрионы и плоды самок крыс породы «Вистар», полученные в четырех сериях эксперимента, в возрасте от 16 до 21 суток нормальной беременности и от самок, получавших терапевтическую, субтоксическую и токсическую дозу эналаприла. Эксперименты выполняли с соблюдением принципов гуманности, изложенных в директиве Европейского Сообщества (86/609/ЕС), и согласно «Правилам проведения работ с использованием экспериментальных животных».

Из полученного материала были изготовлены серийные парафиновые срезы толщиной 5 мкм. Обзорные препараты окрашивались гематоксилином и эозином [2]. Гликоген и гликопротеины выявляли ШИК реакцией [1]. Количество ШИК-позитивных веществ в срезах определяли по интенсивности окраски цитоплазмы клеток эпителиальных и мезенхимных закладок с помощью компьютерной программы Aperio Image

Score 2008. Содержание гликогена определяли путем оценки разности между количеством ШИК-положительных веществ в препаратах, предварительно обработанных  $\alpha$ -амилазой в течение 1 часа при температуре 38°C.

**Результаты исследования и их обсуждение.** У зародышей 16-суточного возраста клетки эпителиальных зачатков нефронов метанефроса, находящиеся на стадии S-образных телец, синтезируют умеренное количество гликогена. Гликопротеины содержатся в малом количестве, о чем свиде-

тельствует слабое розовое окрашивание, сохраняющееся после обработки срезов амилазой. Несколько меньше ШИК-положительных веществ обнаруживается в цитоплазме мезенхимокитов, окружающих закладки метанефронов. Содержание в клетках эпителиальных и мезенхимных закладок гликогена и гликопротеинов в этом возрасте принято за 100 % (табл. 1 и табл. 2).

К 17 суткам эмбриогенеза в структурах окончательной почки, окрашенных реактивом Шиффа, определяется усиление окраски, которое особенно

Таблица 1

**Динамика содержания полисахаридов в процентах в цитоплазме клеток эпителия канальцев почек крыс контрольной группы \***

Название полисахарида	16-е сутки	17-е сутки	19-е сутки	21-е сутки
Гликоген	100 %	+256,41±0,15 %	+718,01±0,37 %	+59,90±0,11 %
Гликопротеины	100 %	+121,32±0,12 %	+196,43±0,18 %	+398,52±0,14 %

Примечание. \* Знак «плюс» означает, что содержание показателя увеличилось

Таблица 2

**Динамика содержания полисахаридов в процентах в цитоплазме клеток мезенхимных закладок почек крыс контрольной группы \***

Название полисахарида	16-е сутки	17-е сутки	19-е сутки	21-е сутки
Гликоген	100 %	+181,42±0,42 %	+665,02±0,22 %	+56,31±0,12 %
Гликопротеины	100 %	+75,20±0,18 %	+124,33±0,31 %	+453,14±0,23 %

Примечание. \* Знак «плюс» означает, что содержание показателя увеличилось

Таблица 3

**Динамика содержание гликогена и гликопротеинов в эпителиальных и мезенхимальных закладках почек крыс, развивающихся под влиянием эналаприла\***

Возраст зародышей	Терапевтическая доза		Субтоксическая доза		Токсическая доза	
	Г	ГП	Г	ГП	Г	ГП
Мезенхимные закладки почек						
17-е сутки	+38,10±0,10 %	-30,03±0,21 %	+84,31±0,13 %	-39,70±0,23 %	+48,11±0,31 %	-34,06±0,16 %
19-е сутки	+41,24±0,25 %	-34,07±0,22 %	+85,82±0,32 %	-44,13±0,25 %	+51,29±0,12 %	-39,21±0,14 %
21-е сутки	+59,11±0,12 %	-49,30±0,10 %	+89,13±0,22 %	-62,10±0,16 %	+67,26±0,17 %	-51,01±0,21 %
Эпителий канальцев						
17-е сутки	+5,56±0,01 %	-21,09±0,11 %	+52,20±0,21 %	-31,32±0,13 %	+29,51±0,24 %	-24,31±0,14 %
19-е сутки	+6,73±0,10 %	-28,87±0,13 %	+68,13±0,26 %	-38,28±0,20 %	+39,44±0,13 %	-30,22±0,31 %
21-е сутки	+7,12±0,01 %	-33,21±0,01 %	+83,42±0,15 %	-43,31±0,10 %	+44,72±0,25 %	-39,20±0,11 %

Примечание. \*Знак «минус» означает, что содержание показателя снизилось по сравнению с нормой для этого возраста. Знак «плюс» означает, что содержание показателя увеличилось по сравнению с нормой для этого возраста. Г – гликоген, ГП – гликопротеины

выражено в эпителии канальцев, где возрастание синтеза гликогена достигает  $256,41 \pm 0,15$  %. В цитоплазме мезенхимных клеток уровень гликогена увеличился на  $181,42 \pm 0,42$  %. Концентрация гликопротеинов возросла по сравнению с предыдущим периодом развития в обеих закладках метанефроса (см. табл. 1 и табл. 2).

В эпителиоцитах канальцев и клетках мезенхимы метанефроса у плода в возрасте 19 суток синтез гликогена продолжает увеличиваться и становится максимальным по сравнению с другими изучаемыми периодами. В эпителии канальцев на  $718,01 \pm 0,37$  %, а в цитоплазме клеток мезенхимных закладок – на  $665,02 \pm 0,22$  %. Синтез гликопротеинов продолжает нарастать.

К концу пренатального развития в обеих закладках почки происходит снижение количества гликогена, которое носит выраженный характер в течении 21-го дня. В цитоплазме клеток эпителии канальцев уровень гликогена достигает увеличения по сравнению с 16-ми сутками всего на  $59,90 \pm 0,11$  %, а в цитоплазме клеток мезенхимы – на  $56,31 \pm 0,12$  %. Уровень гликопротеинов возрос в эпителии на  $398,52 \pm 0,14$  %, в мезенхиме на  $453,14 \pm 0,23$  %.

Как показали результаты исследования, эналаприл обладает способностью изменять содержание ШИК-положительных веществ в эпителиальных и мезенхимальных закладках почек крыс (табл. 3).

Под влиянием терапевтической дозы эналаприла в эпителии канальцев наблюдаются изменения, которые у 21-суточного эмбриона крысы характеризуются увеличением количества гликогена на  $7,12 \pm 0,01$  % и снижением гликопротеинов на  $33,21 \pm 0,01$  %. На мезенхимные закладки влияние гипотензивного препарата более значительно. Содержание гликогена увеличивается к 21-м суткам пренатального развития на  $59,11 \pm 0,12$  % по сравнению с контролем в этом возрасте, а содержание гликопротеинов снижается на  $49,30 \pm 0,10$  %. Субтоксическая доза эналаприла в течении 21-х суток очень существенно изменяет углеводный обмен закладок окончательной почки, повышая содержание гликогена в клетках эпителиальных закладок на  $83,42 \pm 0,15$  % и угнетая биосинтез гликопротеинов на  $43,31 \pm 0,10$  %. В клетках мезенхимных закладок накопление гликогена еще больше и оно достигает  $89,13 \pm 0,22$  % по отношению к норме. Синтез гликопротеинов снижен на  $62,10 \pm 0,16$  %. Токсическая доза гипотензивного препарата оказывает аналогичное действие на углеводный обмен в закладках окончательной почки крыс, но не так выражено, как субтоксическая доза лекарства. Так, в клетках эпителиальных закладок повышение содержания гликогена достигает  $44,72 \pm 0,25$  % и снижение содержания гликопротеинов –  $39,20 \pm 0,11$  %. В клетках мезенхимных закладок увеличение гликогена находится в пределах  $67,26 \pm 0,17$  % и не снижается, как в контро-

льной группе. Количество гликопротеинов меньше, чем в норме на  $51,01 \pm 0,21$  %.

### Выводы

1. Под влиянием различных доз эналаприла в клетках эпителиальных и мезенхимных закладок почек эмбрионов крыс статистически достоверно происходит изменение содержания гликогена и гликопротеинов.

2. Содержание гликогена в клетках эпителиальных закладок почек эмбрионов крыс повышается, а гликопротеинов понижается.

3. Наибольшее изменение содержания гликогена и гликопротеинов прослеживается после приема субтоксической дозы эналаприла.

**Перспективы дальнейших исследований.** Сравнительное изучение особенностей содержания гликогена и гликопротеинов в цитоплазме клеток почек эмбрионов крыс, сопоставление этих данных с особенностями содержания РНК и гистотопографией гликополимеров способствует выяснению влияния антигипертензивных препаратов на органогенез органов.

### Литература

1. Горальський Л.П. Основи гістологічної техніки і морфофункціональні методи досліджень у нормі та при патології / Л.П. Горальський, В.Т. Хомич, О.І. Кононський. – Житомир: Полісся, 2011. – 288 с.
2. Семченко В.В. Гистологическая техника / В.В. Семченко, С.А. Барашкова, В.И. Ноздрин. – Омск, 2006. – 289 с.
3. Сырцов В.К. Гистохимическая характеристика гистогенеза мерцательного эпителия и желез нижних дыхательных путей человека в пренатальном онтогенезе / В.К. Сырцов, Е.Г. Криворучко, Е.И. Потоцкая // Таврич. мед.-биол. вестник. – 2004. – Т. 7, № 4. – С. 117-119.
4. Харченко С.В. Закономерности изменения углеводного обмена в нормальном эмбриогенезе легких и почек крыс / С.В. Харченко, Е.Ю. Шаповалова, О.А. Дорохова // Мед. сегодня и завтра. – 2009. – № 2. – С. 4-8.
5. Burns K.D. The intrarenal renin-angiotensin system / K.D. Burns, T. Homma, R.C. Harris // Semin. Nephrol. – 1993. – Vol. 13, № 1. – P. 13-30.
6. Giammattei C.E. Regulation of in vitro renin secretion by ANG II feedback manipulation in vivo in the ovine fetus / C.E. Giammattei, J.W. Strandhoy, J.C. Rose // Am. J. Physiol. – 1999. – Vol. 277, № 4, Pt 2. – P. 1230-1238.
7. Tabacova S. Mode of Action: Angiotensin-Converting Enzyme Inhibition-Developmental Effects Associated With Exposure to ACE Inhibitors / S.Tabacova // Critical Reviews in Toxicology. – 2005. – Vol. 35, № 8-9. – P. 747-755.
8. Rawashden N.M. Renin secretion by fetal lamb kidneys in vitro / N.M. Rawashden, J.C. Rose, D.R. Kerr // Am. J. Physiol. – 1990. – Vol. 258, № 2, Pt 2. – P. 388-392.

## ДИНАМІКА ЗМІНИ ВМІСТУ ГЛІКОГЕНУ І ГЛІКОПРОТЕЇНІВ У КЛІТИНАХ ЗАКЛАДОК НИРОК ЩУРІВ, ЩО РОЗВИВАЛИСЯ В НОРМІ І ПІД ВПЛИВОМ ІНГІБІТОРІВ АНГІОТЕНЗИН-ПЕРЕТВОРЮЮЧОГО ФЕРМЕНТУ

*І.Ю. Акиншевич, Е.Ю. Шаповалова*

**Резюме.** Вивчено вміст глікогену та глікопротеїнів у клітинах епітелію та мезенхіми нирок щурів, що розвиваються в нормі та в умовах прийому вагітними самицями еналаприлу. Встановлено, що під впливом різних доз еналаприлу відбувається зміна вмісту глікогену та глікопротеїнів у епітеліальних та мезенхімних закладах нирок. Найбільші зміни змісту цих речовин спостерігаються під впливом субтоксичної дози еналаприлу.

**Ключові слова:** ембріогенез, нирки, еналаприл, глікоген, глікопротеїни.

## DYNAMICS OF CHANGES OF GLYCOGEN AND GLYCOPROTEINS IN THE CELLS OF THE RAT KIDNEY, DEVELOPING NORMALLY AND UNDER THE INFLUENCE OF ANGIOTENSIN-CONVERTING ENZYME INHIBITORS

*I.Yu. Akinshevich, E.Yu. Shapovalova*

**Abstract.** The content and redistribution of glycogen and glycoproteins in the epithelial and mesenchymal cells of the rat kidneys, developing normally, and under the conditions of enalapril intake by pregnant females have been studied. It has been established that there occurs a change of the glycogen and glycoproteins content in the cells of the epithelial and mesenchymal kidney anlagen under the effect of different doses of enalapril. The greatest changes of the content of these substances are observed under the influence of a subtoxic dose of enalapril.

**Key words:** embryogenesis, kidney, enalapril, glycogen, glycoproteins.

Crimean State Medical University Named after S.I. Georgievsky (Simferopol, Ukraine)

Рецензент – проф. І.С. Давиденко

Buk. Med. Herald. – 2012. – Vol. 16, № 3 (63), part 2. – P. 42-45

Надійшла до редакції 09.08.2012 року

---

© І.Ю. Акиншевич, Е.Ю. Шаповалова, 2012

УДК 615.327.03:616.45-001.1/3-092.9:616.9

*Н.О. Алексєєнко, С.Г. Гуца, Н.О. Ярошенко*

## ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ ВПЛИВУ МІНЕРАЛЬНОЇ ВОДИ «СВАЛЯВСЬКА» НА ФУНКЦІОНАЛЬНИЙ СТАН НИРОК ЗА УМОВ МОДЕЛЮВАННЯ ХРОНІЧНОГО ІММОБІЛІЗАЦІЙНО-ЕМОЦІЙНОГО СТРЕСУ

Державна Установа «Український науково-дослідний інститут медичної реабілітації та курортології МОЗ України», м. Одеса, Україна

---

**Резюме.** У досліді на 40 білих щурах лінії Вістар показано корегульований вплив внутрішнього застосування борної маломінералізованої мінеральної води на показники хронічного стресу.

**Ключові слова:** експериментальний хронічний стрес, мінеральна вода.

---

**Вступ.** Хронічний стрес залишається однією з актуальних проблем сучасної медицини, оскільки кількість людей, що підлягає дії стресогенних чинників, постійно зростає. Стрес впливає практично на всі функції та рівні організації організму від системних до молекулярних. Експериментально підтверджено, що під час стресу зменшується маса тимуса та селезінки, спостерігаються зміни в лімфодній системі. Посилюється викид у кров катехоламінів (внаслідок активації симпатичної нервової системи та мозкової частини наднирникових залоз), а також енкефалінів та ендорфінів [1].

Шумко Н.М. в експерименті на щурах показала, що 60-хвилинний іммобілізаційний стрес порушує хроноритм ниркового транспорту та призводить до зниження середньодобового рівня реабсорбції іонів натрію, викликаючи гіпернатрійурез [2]. Роботами Поповича І.Л. та Івасівки С.В. на щурах із моделлю іммобілізаційно-холодового стресу встановлено протекторну дію мінеральної води (МВ) «Свалявська». Інтрагастральне (протягом 11 діб) введення цієї лікувальної води тваринам стимулює секрецію ендокринними клітинами антрально-доуденальної слизової оболонки гастрину; призводить до підвищення активності мо-

---

© Н.О. Алексєєнко, С.Г. Гуца, Н.О. Ярошенко, 2012

ноамінооксидази в нирках та вмісту окиснених форм катехоламінів у печінці, що слід розуміти як посилення інактивації стресорних гормонів. При цьому прискорюється їх виведення із сечу, оскільки МВ «Свалявська» збільшує швидкість сечовиділення. Крім того, тривале вживання щурами МВ «Свалявська» призводить до реципрокного пригнічення перекисного окислення ліпідів на мембранах клітин різноманітних тканин [3]. Важливу роль у механізмі стійкості організму до стресорних пошкоджень та відповідно в патогенезі стресорної патології відіграють активність і реактивність стрес-реалізуючих та стрес-лімітуючих систем. Природні медіатори стрес-лімітуючих систем підвищують стійкість організму до стресорних пошкоджень. У зв'язку з цим перспективним у профілактиці та корекції стресорних пошкоджень може стати використання засобів, що підвищують ефективність природних стрес-лімітуючих систем, наприклад, використання МВ [4, 5].

**Мета роботи.** Вивчення впливу МВ «Свалявська» на організм в умовах норми та при експериментальному хронічному емоційно-імобілізаційному стресі, посиленому ситуаційними чинниками (ЕІСС).

**Матеріал і методи.** Фізіологічні дослідження проведено на 40 білих щурах лінії Вістар з масою тіла 150-180 г. Модель ЕІСС відтворювалась протягом 30 діб за методикою, що розроблено ДУ «УкрНДІ медичної реабілітації та курортології МОЗ України» та захищено патентом № 61221 [8]. При застосуванні МВ «Свалявська» у режимі «водного навантаження», її вводили тваринам у шлунок м'яким зондом з оливкою один раз на добу, у дозі 1 % від маси тіла, увечері, враховуючи особливості добового біоритму щурів. Курс «водного навантаження» починався з 15-ї доби розвитку ЕІСС і продовжувався 15 діб (до 30-го дня моделювання ЕІСС). Аналіз розвитку моделі ЕІСС та протекторної дії МВ проводили на підставі вивчення функціонального стану нирок (визначення іонорегулюючої, сечоутворювальної та вивідної функцій).

**Результати дослідження та їх обговорення.** На 15-ту добу розвитку ЕІСС спостерігається різке зниження функціональних можливостей нирок — так зберігається зниження концентрації іонів калію та хлорид-іонів у добовій сечі. Так, показники іонорегулюючої функції нирок під впливом МВ не відрізняються від даних контрольної групи тварин. Відносно добового діурезу та вивідної функції нирок встановлено, що при застосуванні МВ «Свалявська» ці показники не тільки досягають контрольних величин, але й значно їх перевищують. Слід відмітити, що зростання діурезу відбувається за рахунок стимулювання обох процесів сечоутворення, а саме: підвищення швидкості фільтрації в ниркових клубочках і зниження відсотка реабсорбції у ниркових канальцях.

#### Висновки

1. За результатами досліджень встановлено, що використання маломінералізованої борної

гідрокарбонатної натрієвої мінеральної води «Свалявська» запобігає розвитку експериментальної моделі емоційно-імобілізаційного стресу, посиленого ситуаційними чинниками.

2. Отримані дані можуть бути науковим підґрунтям для призначення мінеральної води «Свалявська» як засобу профілактики та лікування хворих на хронічний стрес.

**Перспективи подальших досліджень.** Кількість хворих на хронічний стрес, котрим страждає (завдяки економічним, соціальним та іншим причинам) значна частина населення України, неухильно зростає. Використання природних лікувальних ресурсів для вирішення цієї проблеми цілком обґрунтовано, оскільки вони практично не викликають побічних явищ, характеризуються довготривалими ефектами та можуть застосовуватися в комплексі з іншими лікувальними чинниками.

#### Література

1. Шумко Н.М. Вплив імобілізаційного стресу на хроноритми ниркового транспорту іонів натрію / Н.М. Шумко // Клін. та експерим. патол. – 2004. – Т. 3, № 2. Ч. 2. – С. 283-286.
2. Попович І.Л. Роль мікрофлори та органічних речовин води «Нафтуса» у її модулювальному впливі на нейроендокринно-імунний комплекс та метаболізм / І.Л. Попович // Стреслімітуючий адаптогенний механізм біологічної та лікувальної активності води «Нафтуса». – К.: Комп'ютерпрес, 2011. – С. 191-222.
3. Защитное действие органических веществ воды «Нафтуса» на эрозивно-язвенные повреждения слизистой оболочки желудка у крыс при иммобилизационно-холодовом стрессе / И.Л. Попович, С.В. Ивасивка, А.П. Ясевич [и др.] // Физиол. ж. – 1900. – Т. 36, № 4. – С. 68-75.
4. Зубкова С.М. Механизмы иммуномодулирующей активности микроэлементов минеральных вод / С.М. Зубкова // Физиотерапия, бальнеология и реабилитация. – 2005. – № 2. – С. 3-8.
5. Пшенникова М.Г. Феномен стресса. Эмоциональный стресс и его роль в патологии / М.Г. Пшенникова // Патол. физиол. и эксперим. терапия. – 2001. – № 4. – С. 28-40.
6. Порядок здійснення медико-біологічної оцінки якості та цінності природних лікувальних ресурсів / К.Д. Бабов, Т.А. Золотарьова, Б.А. Насибуллін [та ін.]. – К.: КІМ, 2008. – 176 с.
7. Води мінеральні фасовані. Технічні умови: ДСТУ 878-93. – [Чинний від 1995-01-01]. – К.: Держстандарт України, 1994. – 88 с. – (Державний стандарт України).
8. Пат. № 61221 Україна, МПК G 09B 23/28 / Золотарьова Т.А., Насибуллін Б. А., Алексеєнко Н. О., Гуца С. Г., Бондар І.В., Іванова Г.В., Ярошенко Н.О.: заявлено 29.12.2010; опубл. 11.07.11. Бюл. № 13 (1 кн.).

## ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЕ ОБОСНОВАНИЕ ВНУТРЕННЕГО ПРИМЕНЕНИЯ МИНЕРАЛЬНОЙ ВОДЫ «СВАЛЯВСКАЯ» ПРИ УСЛОВИИ МОДЕЛИРОВАНИЯ ХРОНИЧЕСКОГО ИММОБИЛИЗАЦИОННО-ЭМОЦИОНАЛЬНОГО СТРЕССА

*Н.О. Алексеенко, С.Г. Гуца, Н.О. Ярошенко*

**Резюме.** В эксперименте на 40 белых крысах линии Вистар показано корректирующее влияние внутреннего применения борной маломинерализованной минеральной воды на показатели хронического стресса.

**Ключевые слова:** экспериментальный хронический стресс, минеральная вода.

## EXPERIMENTAL STUDIES OF THE EFFECT OF THE MINERAL WATER "SVALIAVS'KA" ON THE FUNCTIONAL STATE OF THE KIDNEYS UNDER THE CONDITIONS OF SIMULATING CHRONIC IMMOBILIZATION-MENTAL STRESS

*N.O. Alexeyenko, S.H. Hushcha, N.O. Yaroshenko*

**Abstract.** A resolving effect of an internal intake of boric slightly mineralized mineral water on the indices of chronic stress has been demonstrated.

**Key words:** experimental chronic stress, mineral water.

State Institution "Ukrainian Research Institute of Medical Rehabilitation and Balneology of the Ministry of Health of Ukraine" (Odessa, Ukraine)

Рецензент – проф. Р.Б. Косуба

Buk. Med. Herald. – 2012. – Vol. 16, № 3 (63). – P. 45-47

Надійшла до редакції 22.08.2012 року

---

© Н.О. Алексєєнко, С.Г. Гуца, Н.О. Ярошенко, 2012

УДК 616.36-002.2-092-085

*Н.Г. Бачинский, В.И. Гикавый, И.Н. Погоня*

## ПАТОГЕНЕТИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ ЭНТОМОЛОГИЧЕСКИХ ПРЕПАРАТОВ ПРИ ХРОНИЧЕСКИХ ГЕПАТИТАХ РАЗЛИЧНОЙ ЭТИОЛОГИИ

Государственный университет медицины и фармации им. Николая Тестемичану, г. Кишинев, Республика Молдова

---

**Резюме.** Фармакотерапия хронических гепатитов различной этиологии основана на этиотропном и патогенетическом лечении. Применение энтомологических препаратов в комплексном лечении больных хроническим гепатитом способствовало более эффективному устранению клинических синдромов, значительному уменьшению активности трансаминаз, щелочной фосфа-

тазы, гамма-глутамилтранспептидазы и уровня общего билирубина. Также отмечалось повышение синтетической функции печени и улучшение функции почек.

**Ключевые слова:** энтомологические препараты, энтогептин, иммугептин, иммупурин, хронический гепатит.

---

**Введение.** В настоящее время арсенал гепатотропных средств существенно пополняется препаратами растительного, животного и синтетического происхождения. Всестороннее и углубленное изучение препаратов данной группы на основе доказательной медицины позволит обосновать их эффективность при поражениях печени различной этиологии. В последние годы представляют интерес препараты энтомологического происхождения, полученные из тканей определенных видов насекомых на различных этапах их развития (кукол, личинки и др.) [3, 4, 5]. Биологи показали, что организм насекомых состоит из сложного комплекса белков, липидов, аминокислот, а также биологически активных веществ (олигопептидов, гормонов, феромонов и др.),

которые проявляют противовирусное, противогрибковое, антибактериальное и иммуномодулирующее действие [1, 2, 9, 10]. Выделение многих из этих веществ или получение синтетических аналогов способствовало внедрению в медицинскую практику пищевых добавок и энтомологических препаратов с противовоспалительным, иммуномодулирующим, противовирусным и гепатопротекторным действием [1, 2, 5, 6, 7, 8, 9, 10]. Исходя из вышесказанного в научной фармакологии появилось новое направление – фармакология энтомологических средств, которое в ближайшем будущем будет одной из приоритетных направлений современной медицины.

**Цель исследования.** Изучение эффективности энтомологических препаратов (энтогептина,

---

© Н.Г. Бачинский, В.И. Гикавый, И.Н. Погоня, 2012

Таблица 1

**Влияние энтомологических препаратов на активность аланинаминотрансферазы и аспаргатаминотрансферазы, уровень общего билирубина у больных хроническими гепатитами (M±m)**

Группы больных		АлАТ (mmol/L)	АсАТ (mmol/L)	Билирубин (mcmol/L)
I – стандартное лечение (n= 12)	до лечения	1,81±0,2	1,48±0,2	47,5±0,5
	после лечения	1,52±0,3	1,39±0,4	46,4±0,6
II – стандартное лечение + иммугептин (n=20)	до лечения	2,35±0,5	2,28±0,6	72,5±2,3
	после лечения	1,87±0,2*	1,23±0,5*	34,5±1,8*
III – стандартное лечение + иммупуриин (n=20)	до лечения	2,15±0,2	2,08±0,3	62,5±0,5
	после лечения	1,42±0,3*	1,22±0,4*	31,4±0,3*
IV стандартное лечение + энтогептин (n=20)	до лечения	1,78±0,1	1,52±0,1	58,6±0,5
	после лечения	1,18±0,2*	1,08±0,1*	31,3±0,5*

Примечание. \* – статистически значимые различия до и после лечения

иммугептина и иммупурина) в комплексном лечении больных хроническими гепатитами различной этиологии.

**Материал и методы.** В клиническом исследовании были включены 72 больных с хроническими диффузными заболеваниями печени различной этиологии в возрасте от 16 до 60 лет с давностью болезни от 7 до 12 лет. Больные были распределены на четыре группы: 1-ая – контрольная группа, стандартное лечение; 2-ая – группа, которая наряду со стандартным лечением принимала иммугептин в дозе 300 мг/день однократно в течение 3–6 месяцев; 3-ья – группа, которая наряду со стандартным лечением принимала иммугептин в дозе 300 мг/день однократно в течение 3-6 месяцев; 4-ая – группа, которая наряду со стандартным лечением принимала энтогептин по 150 мг 2 раза в день в течение 3-6 месяцев. Все пациенты до и после проведенного курса лечения проходили клиническое и лабораторное обследование (определяли активность аланинаминотрансферазы (АлАТ), аспаргатаминотрансферазы (АсАТ), содержание общего билирубина и креатинина), а также оценивали состояние почек (уровень ионов калия и натрия, скорость клубочковой фильтрации и канальцевой реабсорбции воды).

**Результаты исследования и их обсуждение.** Проведенные исследования показали, что включение энтомологических препаратов в комплексном лечении больных хроническими диффузными заболеваниями печени способствовало более быстрому уменьшению и/или исчезновению астено-вегетативного, болевого и диспептического синдрома, что выражалось в улучшении качества жизни больных (субъективное состояние оценивалось как хорошее или удовлетворительное у 90-100 % против 75 % в контрольной группе).

При определении активности специфических ферментов печени выявили достоверное снижение активности АлАТ и АсАТ (табл.1). В то же

время отмечали нормализацию активности трансаминаз у 75 % больных, получавших иммугептин, у 85 % – иммупуриин и у 95 % – энтогептин, тогда как в контрольной группе этот показатель отмечался у 45 % пациентов. Комплексное лечение иммугептином, иммупурином и энтогептином способствовало нормализации уровня общего билирубина в крови у больных хроническими гепатитами, в то время как в контрольной группе данный параметр практически не изменялся (табл. 1).

Лечение иммугептином и иммупурином не изменяло уровень ионов калия и приводило к некоторому снижению содержания ионов натрия в плазме. У больных, получавших стандартное лечение не отмечали существенных сдвигов в содержании креатинина (с 93,0±2,5 до 92,5±3,0 mmol/L (P>0,05)), тогда как комплексное лечение энтомологическими препаратами способствовало некоторому снижению уровня данного показателя (иммугептин с 93,0±2,2 до 89,5±3,7, иммупуриин с 90,0±2,4 mmol/L до 85,5±3,5; и энтогептин с 92,0±2,4 до 89,5±3,7 mmol/L (P>0,05)). Скорость клубочковой фильтрации при применении иммугептина повышалась с 74,8±6,6 до 79,2±2,8 мл/мин (P>0,05), а иммупурина – с 75,0±4,5 до 80,5±2,5 мл/мин (P>0,05). При изучении показателей канальцевой реабсорбции воды не отметили существенных изменений (иммугептин 95,8±0,07 % до лечения и 96,1±0,08 % после лечения (P>0,05), иммупуриин – 94,0±0,05 % до лечения и 95,0±0,08 % после лечения (P>0,05)).

#### Вывод

Полученные данные позволяют утверждать, что исследованные препараты оказывают положительное влияние на клиническую картину, параметры синдрома цитолиза и холестаза у больных хроническими гепатитами. В то же время можно отметить и некоторое улучшение функции почек (некоторое снижение уровня ионов натрия



и креатинина, повышение клубочковой фильтрации). По-видимому, положительный эффект препаратов обусловлен входящими в их состав белками, липопротеиновыми комплексами, аминокислотами и водорастворимыми антиоксидантами.

#### Перспективы дальнейших исследований.

Определить возможные механизмы положительного влияния энтомологических препаратов на протекание хронического гепатита и улучшение функции почек.

#### Литература

1. Antiviral and antitumor peptides from insects / S.I Chernysh., S.I. Kim, G. Bekker [et al.] // PNAS. – 2002. – Vol. 99, № 20. – P. 12628-12632.
2. Chernysh S. Anti-tumor activity of immunomodulatory peptide alloferon-1 in mouse tumor transplantation model / S. Chernysh, K. Irina, A. Irina // Int. Immunopharmacol. – 2012. – Vol. 12, № 1. – P. 312-314.
3. Ciuhrii M. Entomologia la finele secolului XX / M. Ciuhrii, S. Vernescu // Lucrările celui de-al II-lea Congres „Dezvoltarea în pragul mileniului III”. – București, 1999. – P. 560-567.
4. Ciuhrii M. Terapii complementare noi bazate pe substanțe biologice active extrase din insecte / M. Ciuhrii // Lucrările simpozionului „Priorități în dezvoltarea biotehnologiei românești”. – Târgoviște, 12-13 decembrie 2002. – P. 96-103.
5. Ghicavii V. Preparatele entomologice – o nouă direcție de cercetare și elaborare a medicamentelor / V. Ghicavii, N. Bacinschi // Buletinul Academiei de Științe a Moldovei. Științe medicale. – 2006. – Vol. 3, № 7. – P. 221-226.
6. Pântea V. Hepatitele virale C, B și D acute și cronice / V. Pântea – Chișinău, 2011. – 104 p.
7. Гикавый В.И. Изучение гепатопротекторных свойств энтомологических препаратов / В.И. Гикавый, Н.Г. Бачинский, И.Н. Погоня // Клин. фармакол. и терапия. – 2010. – № 6. – С. 254-257.
8. Гикавый В.И. Фармакологические эффекты энтомологических препаратов: материалы научно-практической конференции «Равнодействие» / В.И. Гикавый, Н.Г. Бачинский, И.Н. Погоня – Минск, 2010. – С. 57-61.
9. Черныш С.И. Аллокины (цитокиноподобные пептиды насекомых) как модуляторы иммунного ответа человека и других млекопитающих / С.И. Черныш // Russian J. of Immunology. – 2004. – Vol. 9, s. 1. – P. 36.
10. Черныш С.И. Иммунная система личинок *Callphora vicina* (Diptera, Callphoridae) как источник лекарственных веществ / С.И. Черныш, Н.А. Гордя // Ж. эвол. биохим. и физиол. – 2011. – Т. 47, № 6. – С. 444-452.

## ПАТОГЕНЕТИЧНА ДІЯ ЕНТОМОЛОГІЧНИХ ПРЕПАРАТІВ ПРИ ХРОНІЧНИХ ГЕПАТИТАХ РІЗНОЇ ЕТІОЛОГІЇ

*Н.Г. Бачинський, В.І. Гикавий, І.Н. Погоня*

**Резюме.** Фармакотерапія хронічних гепатитів різної етіології заснована на етіотропному і патогенетичному лікуванні. Застосування ентомологічних препаратів у комплексному лікуванні хворих на хронічний гепатит сприяло більш ефективному усуненню клінічних синдромів, значному зменшенню активності трансаміназ, лужної фосфатази, гамма-глутамілтранспептидази і рівня загального білірубіну. Також відзначалося підвищення синтетичної функції печінки і поліпшення функції нирок.

**Ключові слова:** ентомологічні препарати, ентогептин, імугептин, імупурин, хронічний гепатит.

## PATHOGENETIC ACTION OF ENTOMOLOGICAL DRUGS IN CHRONIC HEPATITES OF DIVERSE ETIOLOGY

*N.G. Bachinsky, V.I. Gikavy, I.N. Pogonya*

**Abstract.** Pharmacotherapy of chronic hepatitis of diverse etiology is based on etiotropic and pathogenetic treatment. Using entomologic drugs in the holiatry of patients afflicted with chronic hepatitis contributed to a more effective elimination of clinical syndromes, a considerable decrease of the activity of transaminases, alkaline phosphatase, gamma-glutamyltranspeptidase and the level of total bilirubin. An elevation of the synthetic function of the liver and an improved function of the kidneys was also noted.

**Key words:** entomologic drugs, entoheptin, imuheptin, imupurin, chronic hepatitis.

State University of Medicine and Pharmacy Named after Nicolae Testemitsanu (Kishinyov, Moldova)

Рецензент – проф. І.І. Заморський

Buk. Med. Herald. – 2012. – Vol. 16, № 3 (63), part 2. – P. 47-49

Надійшла до редакції 30.08.2012 року

УДК 616.153.915-085-019

І.М. Білай, А.О. Остапенко, М.І. Романенко

## ВПЛИВ ПОХІДНОГО 7-В-ГІДРОКСИ-Г-(МОНО-І ДИХЛОРОФЕНОКСИ) ПРОПІЛКСАНТИНУ - ГІДРОКСИПРОПІЛКСАНТИНУ НА ФУНКЦІЮ НИРОК

Запорізький державний медичний університет, Україна

**Резюме.** Наведено дані про вплив гідропропілксантину на функцію нирок при експериментальних «вітамінній» та «твіновій» моделях гіперліпідемії у щурів.

**Ключові слова:** гідропропілксантин, функція нирок.

**Вступ.** Діуретична активність широко застосовуваних у лікарській терапії ксантинових похідних, таких, як еуфілін, діафілін, кофеїн-бензоат натрію та інші, підтверджена багатьма дослідженнями. Важливим є той факт, що при ішемічній хворобі серця (ІХС), патогенетичним фактором якої є атеросклероз і порушення ліпідного обміну, розвивається серцева недостатність, набряки на нижніх кінцівках. Іншими словами, порушення ліпідного обміну ведуть до складного ланцюжка порушень в організмі, викликаючи і розвиток набряків. Ось чому дослідження діуретичної активності в ряду похідних ксантину є актуальним.

**Мета дослідження.** Дослідити вплив сполуки-лідера похідного 7-(2'-гідрокси-3'-ізопропокси)пропіл-3-метил-8-(4'-фенілпіперазин-1'-іл)-ксантину, умовно названого «гідропропілксантином» (сполука 25), синтезованої на кафедрі біохімії та лабораторної діагностики Запорізького державного медичного університету під керівництвом професора М.І. Романенка, на діуретичну

активність при «вітамінній» та «твіновій» моделях гіперліпідемії (ГЛП).

**Матеріал і методи.** Досліди проведені на білих нелінійних щурах обох статей масою 260-280 г. «Вітамінну» модель гіперліпідемії відтворювали шляхом холестеринового годування (40 мг/кг) з навантаженням ергокальциферолом (350000 ОД/кг) протягом п'яти діб [3]. Досліджувану сполуку вводили у вигляді водної суспензії тим же шляхом через годину після уведення атерогенної суміші в лікувально-профілактичному режимі (паралельно з формуванням патологічного стану). «Твінову» модель гіперліпідемії формували шляхом одноразового уведення внутрішньоочеревинно неіонізованого детергенту твіну-80 у дозі 200 мг/100 г маси тіла тварини. Піддослідним щурам одночасно перорально вводили досліджувану сполуку в розрахунку 1 мл суспензії на 100 г тварини. Збір біоматеріалу проводили через 12 год після уведення твіну-80 [2].

Вивчення діуретичної дії гідропропілксантину проводили за методом Берхіна Ю.Б. [1]. Сполуку

Таблиця

**Вплив похідних 7-β-гідрокси-γ-(моно-і дихлорофенокси)пропілксантину на функцію нирок при «вітамінній» та «твіновій» моделі гіперліпідемії у щурів**

Сполуки, препарати, група	Доза, мг/кг	«Вітамінна» модель ГЛП		«Твінова» модель ГЛП	
		Відносний діурез, мл/100 г			
		Через 2 год	Через 4 год	Через 2 год	Через 4 год
Контроль		0,45±0,043	1,15±0,017	0,46±0,033	0,98±0,035
Гідропропілксантин (сполука 25)	19,0	0,47±0,021* +4,68	1,27±0,061* +10,22	0,49±0,022 +7,27	1,06±0,044 +7,63
	57,0	0,59±0,068 +31,11	1,28±0,016* +11,13	0,50±0,024 +9,09	1,06±0,044 +7,63
	114,0	0,49±0,037 +10,29	1,33±0,063 +15,30	0,52±0,026* +12,73	1,14±0,022* +16,10
Контроль		0,34±0,038	0,96±0,037	0,45±0,040	0,89±0,061
Фуросемід	40,0	0,71±0,097* +110,28	1,82±0,029 +89,19	1,39±0,048 +193,00	2,32±0,088 +161,40
Контроль		0,39±0,029	0,92±0,056	0,45±0,040	0,89±0,061
Гідрохлортіазид	50,0	0,77±0,053* +100,18	1,74±0,019* +88,47	0,65±0,040* +44,44	1,49±0,017* +67,50

Примітка. \* – вірогідність по відношенню до контролю (p<0,05)

уводили внутрішньоочеревинно в дозі 1/10 LD50 у вигляді тонкої водної суспензії, стабілізованої твіном-80 за 30 хвилин до водного навантаження (3 % від маси тіла тварини) з наступним погодинним визначенням діурезу протягом чотирьох годин. Як еталон порівняння використовували гідрохлортіазид у дозі 50 мг/кг і фуросемід у дозі 40 мг/кг. Діуретична активність гідропропілксантину вивчалася в дозі 19,0 мг/кг; 57,0 мг/кг і 114,0 мг/кг.

#### Результати досліджень та їх обговорення.

У результаті проведених досліджень (табл.) виявлено, що при формуванні «вітамінної» моделі спостерігалася помірна діуретична активність при уведенні гідропропілксантину (від 4,68 % до 31,11 %) через дві години після уведення гідропропілксантину. Причому найбільш виражена в дозі 57,0 мг / кг. Через дві години після уведення цієї сполуки сечогінний ефект був практично на тому ж рівні (від 10,22 % до 15,30 %). Причому більш істотно в дозі 114,0 мг/кг. Таким чином, при «вітамінній» моделі гідропропілксантин виявив помірну сечогінну дію.

У результаті дослідження діуретичної активності при «твінової» моделі ГЛП (табл.) показано, що гідропропілксантин посилював діурез незначно (на 7,27 – 12,73 %) через 2 год і (на 7,63 – 16,10 %) через 4 год відповідно зі збільшенням дози (19,0 мг/кг, 57 мг/кг, 114 мг/кг).

Еталонні засоби по-різному впливали на діурез зі збільшенням часу. Так, фуросемід посилював діурез виражено (на 209,26 % і 159,81 % відповідно через 2 і 4 год). Гідрохлортіазид володів помірною діуретичною активністю (на 44,44 % і 67,50 % відповідно через 2 і 4 год).

Таким чином, гідропропілксантин володів несуттєвою сечогінною дією.

Слід зазначити, що при «твінової» моделі ГЛП так, як і при «вітамінній» спостерігався паралелізм фармакодинамічних ефектів.

Враховуючи основні значні гіполіпідемічні та антиатероматозні властивості гідропропілксантину, діуретична дія останнього має велике значення, оскільки атеросклеротичні зміни в артеріальних судинах коморбідні з наявністю набряків при ІХС, серцевій недостатності, а також гіпертонічній хворобі (як антигіпертензивний засіб).

#### Висновки

1. Гідропропілксантин при «вітамінній» моделі гіперліпідемії виявляв помірну сечогінну дію.

2. Гідропропілксантин володів несуттєвою діуретичною активністю при «твінової» моделі гіперліпідемії.

3. Досліджувана сполука-лідер (за гіполіпідемічною активністю) значно поступалась препаратом порівняння за силою сечогінної дії.

**Перспективи подальших досліджень.** Враховуючи отримані дані вважаємо за перспективне подальшу розробку лікарського препарату з гідропропілксантином.

#### Література

1. Берхин Е.Б. Методы изучения действия новых химических соединений на функцию почек / Е.Б. Берхин // Хим.-фармац. ж. – 1977. – Т. 11, № 5 – С. 3-11.
2. Василенко Ю.К. Сравнительные исследования гиполлипидемических свойств тритерпеноидов / Ю.К. Василенко // Хим.-фармац. ж. – 1980. – № 8. – С. 50-53.
3. Yousufzai S.Y.K. 3-Hydroxy-3-Methylglutaric acid and Experimental Atherosclerosis in Rats / S.Y.K. Yousufzai, M. Siddigi // Experientia. – 1976. – Vol. 32, № 8. – P. 1033-1034.

### ВЛИЯНИЕ ПРОИЗВОДНОГО 7-В-ГИДРОКСИ-Г-(МОНО-И ДИХЛОРОФЕНОКСИ) ПРОПИЛКСАНТИНА - ГИДРОКСИПРОПИЛКСАНТИНА НА ФУНКЦИЮ ПОЧЕК

*И.М. Белай, А.А. Остапенко, Н.І. Романенко*

**Резюме.** Приведены данные о влиянии гидропропилксантина на функцию почек при экспериментальных «витаминной» и «твиновой» моделях гиперлипидемии у крыс.

**Ключевые слова:** гидропропилксантин, функция почек.

### THE EFFECT OF DERIVATIVE 7-B-HYDROXY-G-(MONO- AND DICHLOROPHENOXY) PROPYLXANTHINE HYDROXYPROPYLXANTHINE ON THE RENAL FUNCTION

*I.M. Bilai, A.O. Ostapenko, M.I. Romanenko*

**Abstract.** The data of the effect of hydropropylxanthine on the renal function in experimental “vitamin” and “tween” models of hyperlipidemia in rats have been presented.

**Key words:** hydropropylxanthine, kidney function.

State Medical University (Zaporizhzhia, Ukraine)

Рецензент – проф. І.І. Заморський

Buk. Med. Herald. – 2012. – Vol. 16, № 3 (63), part 2. – P. 50-51

Надійшла до редакції 27.08.2012 року

УДК 616.61:616.34-085.246.2

*Е.Г. Бодруг, В.И. Гончар, К.Д. Скутарь***СОСТОЯНИЕ ПРООКСИДАНТНОЙ СИСТЕМЫ В ПОЧКАХ ПОД ВЛИЯНИЕМ ЭНТЕРОСОРБЦИИ И ГИПЕРОКСИБАРИИ**

Государственный университет медицины и фармации им. Николая Тестемициану, г. Кишинев, Молдова

**Резюме.** В опытах на крысах с острым токсическим гепатитом было установлено, что энтеросорбция и ее совместное применение с гипероксигарией (ГБО) снижает уровень гидроперекисей, с нормализацией содержания малонового альдегида (МА) в почках, особенно в позднем периоде заболевания. При введении нового угля Medicas E и, особенно, на фоне ГБО было

установлено более выраженное восстановление процессов перекисного окисления липидов в динамике экспериментальной болезни печени.

**Ключевые слова:** энтеросорбция, гипероксигария, активированный уголь, гидроперекиси липидов, почки.

**Введение.** Токсические поражения печени, вызванные ксенобиотиками, составляют значительную долю в структуре заболеваемости печени. Четыреххлористый углерод (CCl<sub>4</sub>), одно из наиболее распространенных вредных веществ, используемое в различных отраслях промышленности, может привести к повреждению печени работающего персонала, участвующего в процессе производства. Энтеросорбция, благодаря различным механизмам прямого и непрямого действия, находит нарастающее применение в медицинской практике, в том числе гепатологии, в комплексном лечении заболеваний печени. Кислород необходим для окислительных биологических процессов, особенно для энергетических субстратов жизнедеятельности клеток, тканей и органов тела в целом и, наконец, для его выживания [3]. Однако, использование ГБО требует некоторой осторожности, так как установлена ее способность увеличивать процессы перекисного окисления липидов (ПОЛ), что зависит от определенных условий, таких как давление, продолжительность воздействия и количество сеансов ГБО [1, 2]. Энтеросорбенты, в том числе активированные угли, доказали их значение в комплексном лечении не только экспериментального гепатита, но и гепатитов различного происхождения у пациентов. Таким образом, вышеназванные данные свидетельствуют о необходимости изучения прооксидантной системы под влиянием энтеросорбции и гипероксигарии (ГБО) в почках крыс с острым токсическим гепатитом.

**Цель исследования.** Определение содержания начальных форм гидроперекисей (ГПЛн), промежуточных (ГПЛп), конечных гидроперекисей (ГПЛк) и малонового альдегида (МА) под влиянием энтеросорбции, ГБО и их совместного применения в почках крыс с острым токсическим гепатитом.

**Материал и методы.** Опыты были проведены на 130 белых крысах (по 10 животных в группе) массой 180-220 г. Токсический гепатит моделировали путем подкожного введения CCl<sub>4</sub> в течение 4 дней в дозе 0,4 мл/100 г массы тела. Энтеросорбенты – активированный уголь (АУ) и Медикас Е (Институт химии АН Молдовы, Госу-

дарственный университет медицины и фармации Н. Тестемициану) вводили через зонд в дозе 50 мг/100 г в течение 7 и 14 дней. Аналогичные группы с индуцируемой патологией под влиянием энтеросорбции, были подвергнуты действию кислорода под давлением 2026 кПа в течение 60 минут ежедневно (7 и 10 дней). В почках определяли содержание начальных форм гидроперекисей (ГПЛн), промежуточных гидроперекисей (ГПЛп), конечных гидроперекисей (ГПЛк) и малонового альдегида (МА). Результаты подверглись статистической обработке с использованием критерия „t-Student”.

**Результаты исследования и их обсуждение.** При моделировании острого токсического гепатита CCl<sub>4</sub>, на 8-й день, в почках была установлена тенденция к снижению содержания нГПЛ и увеличению уровня пГПЛ и кГПЛ. У животных с экспериментальной болезнью печени, на 15-й день, уровень нГПЛ в почках увеличивался по сравнению с контрольной группой с 2,56±0,09 до 2,88±0,07 Е/г.т (p<0,05), а на 8-й день – с 2,26±0,09 до 2,88±0,07 Е/г.т (p<0,001). Между тем, содержание пГПЛ и кГПЛ имело ту же тенденцию как и после недели интоксикации (рис. 1).

Использование активированного угля в течение недели в лечении токсического гепатита вызвало небольшое увеличение по сравнению с контрольной группой уровня пГПЛ и нГПЛ, но существенное увеличение концентрации кГПЛ (рис. 1). Введение в течение 14 дней энтеросорбента привело к снижению уровня нГПЛ, пГПЛ и кГПЛ по сравнению с контрольной группой (рис. 1). При лечении животных с токсическим гепатитом новым углем Medicas E в течение 7 дней было установлено сохранение содержания нГПЛ и тенденция к повышению уровня пГПЛ и кГПЛ (рис. 1). При использовании энтеросорбента в течение двух недель было обнаружено снижение уровня нГПЛ по сравнению с экспериментальной группой от 2,56±0,09 до 2,36±0,16 Е/г.т (p>0,05) и по сравнению с контрольной группой, от 2,88±0,07 до 2,36±0,16 Е/г.т (p<0,05). На 15-й день лечения Medicas E содержание кГПЛ достигает уровня контрольных животных (рис. 1). Данные результаты показывают, что новый уголь

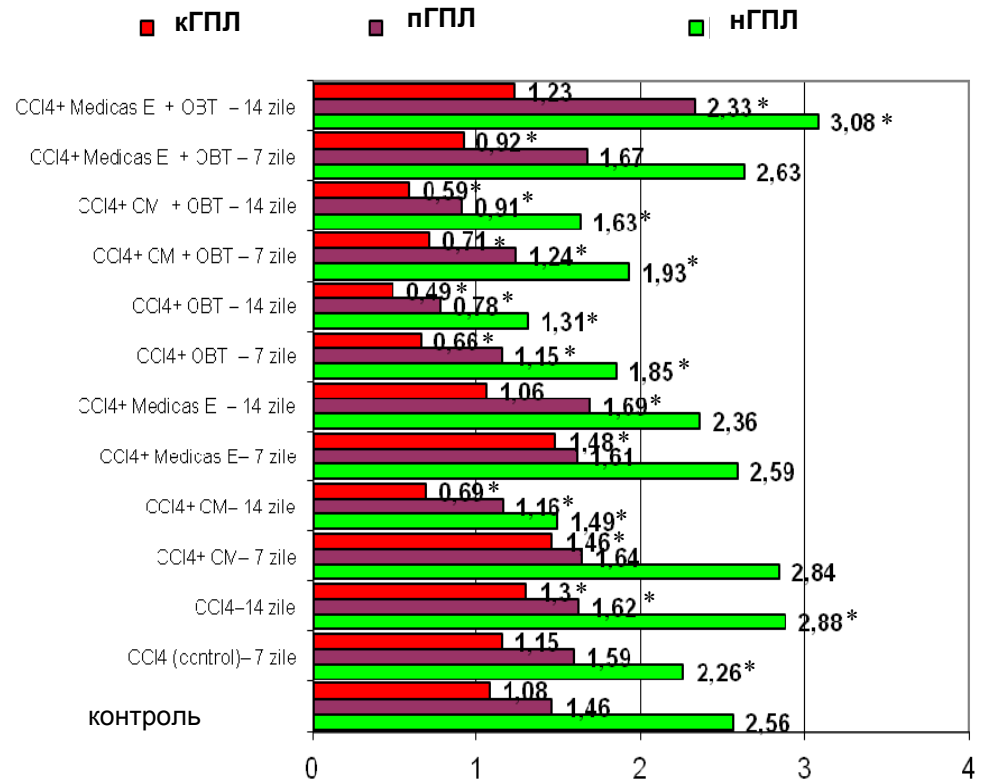


Рис. 1. Изменения содержания гидроперекисей липидов [начальных (нГПЛ), промежуточных (пГПЛ) и конечных (кГПЛ)], в почках крыс с острым токсическим гепатитом (CCI4) под влиянием энтеросорбции (активированный уголь - CM, и Medicas E), гипероксигарии (ОБТ) и их ассоциации; E/г ткани

Примечание. \* - статистически значимые изменения по сравнению с экспериментальной группой; zile - дней

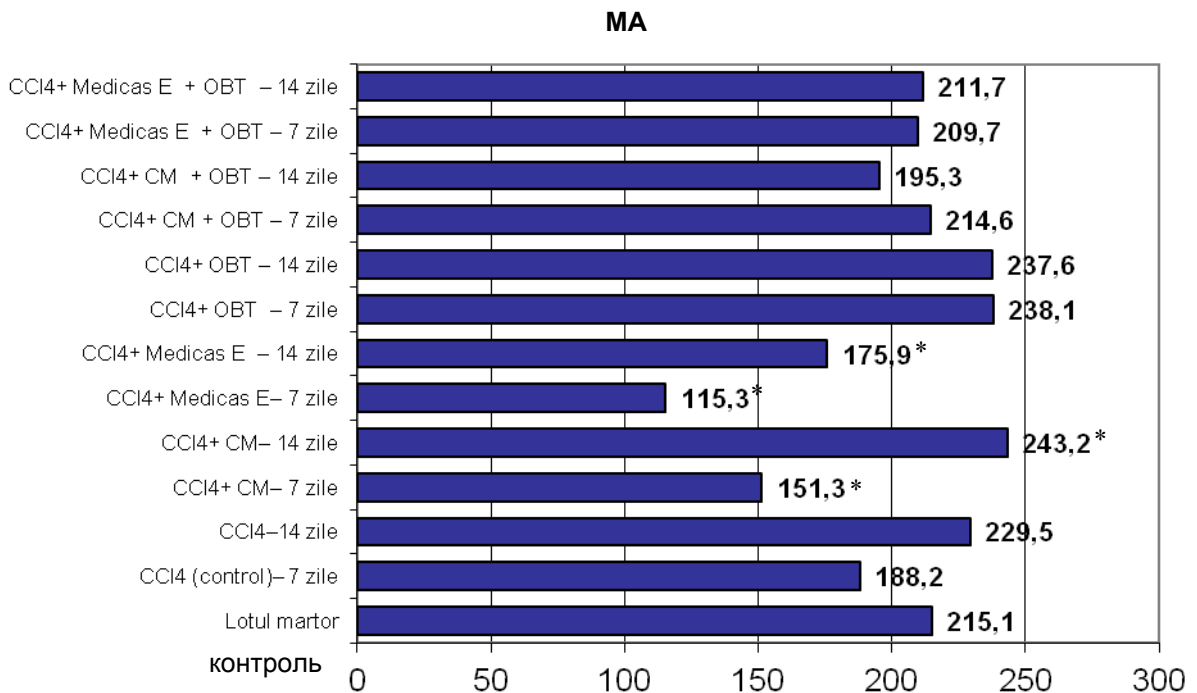


Рис. 2. Изменения содержания малонового альдегида в почках крыс с острым токсическим гепатитом под влиянием энтеросорбции, гипероксигарии и их ассоциации

Примечание. \* - статистически значимые изменения по сравнению с экспериментальной группой

Medicas E найбільше суттєво знижує рівень нГПЛ і кГПЛ при довготривалому ураженні печінки і проявляє протилежний ССІ<sub>4</sub> ефект.

При дослідженні рівня МА в нирках, встановлено невелике його зниження у крыс з острим токсичним гепатитом на 8-й день, його відновлення до рівня контрольної групи на 15-й день. Включення активованого вугля в лікування токсичного гепатиту сприяло зменшенню вмісту МА в нирках порівняно з експериментальною групою, а також групою контролю (рис. 2). При використанні активованого вугля впродовж 2 тижнів, вміст МА значно збільшився порівняно з контрольною групою. Використання адсорбента Medicas E впродовж семи днів у тварин з ураженням печінки привело до 2-кратного зниження рівня МА в нирках на фоні значного утворення пГПЛ і кГПЛ (рис. 2). При лікуванні острим токсичного гепатиту новим ентеросорбентом впродовж 14 днів вміст МА був нижчим, ніж у контрольних тварин на фоні нормалізації рівня ГПЛ.

При використанні семи і десяти сеансів ГБО встановлено незначительне збільшення рівня МА на фоні низької концентрації гідроперекисів у крыс з експериментальним гепатитом. При комбінованому лікуванні тварин з експериментальною патологією ГБО і ентеросорбентами концентрація МА в нирках крыс підтримувалася на рівні контрольної групи.

На основі отриманих даних можна зробити висновок, що нирки постраждали в більш пізньому періоді токсичного впливу ССІ<sub>4</sub>,

яке характеризується збільшенням ГПЛ і МА. Энтеросорбція, ГБО і їх асоціація надає захисний вплив на нирки завдяки нормалізації рівня ГПЛ і МА і кореляції їх вмісту в нирках.

#### Висновки

При введенні нового вугля Медикас Е, і особливо, на фоні гіпероксигенії була встановлена нормалізація процесів перекисного окислення ліпідів в динаміці експериментальної хвороби печінки (відновлення рівня гідроперекисів ліпідів і малонного альдегіду) в нирках і життєво важних органах, особливо в пізній стадії острим токсичного гепатиту, шляхом доповнення лікувального впливу ентеросорбції і гіпербаричної оксигенії.

#### Перспективи подальших досліджень.

Дана робота є неоспоримим підспор'ям для проведення подальших фундаментальних досліджень в області теоретичних і прикладних досліджень з метою виявлення ефективності і безпеки застосування препарату Медикас Е в клінічній практиці.

#### Література

1. Гіпербарична медицина (Практичне керівництво) / Під ред. Д. Матьє // Лабораторія знань. – Москва: БІНОМ, 2009. – С. 54-77.
2. Куценко С.А. Основи токсикології. – СПб.: Воєнно-медична академія ім. С.М. Кірова, 2002. – 395 с.
3. Проняєва Е.Д. Гіпербарична оксигенія в комплексному лікуванні токсичного гепатиту / Е.Д. Проняєва // Вопр. гіпербар. мед. – 2010. – № 1-2. – С. 59-60.

### СТАН ПРООКСИДАНТНОЇ СИСТЕМИ В НИРКАХ ПІД ВПЛИВОМ ЕНТЕРОСОРБЦІЇ І ГІПЕРОКСИГЕНАЦІЇ

*Є.Г. Бодруг, В.І. Гончар, К.Д. Скутар*

**Резюме.** У дослідженні на щурах із острим токсичним гепатитом встановлено, що ентеросорбція і її спільне застосування з гіпероксигенією знижує рівень гідроперекисів, з нормалізацією вмісту малонного альдегіду в нирках, особливо в пізній стадії захворювання. При введенні нового вугля Medicas E і, особливо, на фоні гіпероксигенії встановлено більш виражене відновлення процесів перекисного окислення ліпідів в динаміці експериментальної хвороби печінки.

**Ключові слова:** ентеросорбція, гіпероксигенія, активоване вугілля, гідроперекиси ліпідів, нирки.

### THE STATE OF THE PROOXIDANT SYSTEM IN THE KIDNEYS UNDER THE INFLUENCE OF ENTEROSORPTION AND HYPERBARIC OXYGENATION

*Ye.G. Bodrug, V.I. Gonchar, K.D. Scutar*

**Abstract.** In experiments on rats with acute toxic hepatitis it has been established that enterosorption and its combined use with hyperbaric oxygenation (HBO) reduce the level of hydroperoxides, with a normalization of the malonic dialdehyde concentration in the kidneys, especially, at a late stage of the disease. When administering new coal Medicas E, and especially, against a background of HBO a more pronounced restoration of the processes of lipid peroxidation has been established in the dynamics of experimental liver disease.

**Key words:** enterosorption, hyperbaric oxygenation, activated coal, lipid hydroperoxides, kidney.

State University of Medicine and Pharmacy named after Nicolae Testemitanu (Chisinau, Moldova)

Рецензент – проф. І.І. Заморський

Buk. Med. Herald. – 2012. – Vol. 16, № 3 (63), part 2. – P. 52-54

Надійшла до редакції 27.08.2012 року

УДК 615.254.03:612.46-019

Т.М. Бойчук, І.Г. Кишкан

**ФУНКЦІОНАЛЬНИЙ СТАН НИРОК ЗА СУМІСНОГО ЗАСТОСУВАННЯ КСАНТИНОЛУ НІКОТИНАТУ З L-АРГІНІНОМ**

Буковинський державний медичний університет, м. Чернівці, Україна

**Резюме.** У дослідях на щурах показано, що за умов збільшення оксиду азоту в організмі уведенням L-аргініну (100 мг/кг) тривале (7 днів) застосування ксантинолу нікотинату (3 мг/кг) значно підсилює кліренс іонів натрію та ниркову екскрецію даного катіона.

**Ключові слова:** ендотеліальний фактор релаксації, ксантинолу нікотинат, L-аргінін, функціональний стан нирок.

**Вступ.** Функціональний стан нирок значною мірою залежить від внутрішньоклітинних месенджерів [7], зокрема, ендотеліального фактора релаксації [1], який утворюється ендотеліальними клітинами з амінокислоти L-аргініну за участі синтази оксиду азоту. Ендотеліальний фактор релаксації реалізує свою дію через гуанілатциклазу, збільшуючи утворення цГМФ і зменшуючи внутрішньоклітинний вміст іонів кальцію, що призводить до розслаблення гладеньких м'язів та розширення судин [5]. Крім цього, доведено здатність оксиду азоту активувати внутрішньоклітинні фосфатази й знижувати чутливість скорочувальних білків до іонізованого кальцію [8]. Також цГМФ разом із передсердним натрійуретичним гормоном впливають на специфічні рецептори в гладеньком'язових клітинах судин та ниркового епітелію [4], регулюючи тонус судин, ренальний кровотік, фільтраційну здатність нирок, ниркову екскрецію води та електролітів.

Клітинний механізм дії вазодилатора ксантинолу нікотинату як інгібітора фосфодіестерази теж пов'язаний із впливом на циклічні нуклеотиди. Попередніми дослідженнями встановлено значний натрійурез та зростання натрійуретичної активності плазми крові у щурів під впливом ксантинолу нікотинату [3]. Однак роль внутрішньоклітинних месенджерів, зокрема, оксиду азоту в реалізації ниркових ефектів препарату не визначена.

**Мета дослідження.** З'ясувати вплив ксантинолу нікотинату на функціональний стан нирок у щурів за умов збільшення оксиду азоту в організмі уведенням L-аргініну.

**Матеріал і методи.** Досліди проведено на 28 білих нелінійних щурах масою 120-180 г, яких утримували в умовах віварію на постійному режимі харчування без обмежень у споживанні води та їжі. Тваринам щоденно внутрішньоочеревинно впродовж семи днів вводили ксантинолу нікотинат ("Галичфарм", Львів) по 3 мг/кг в об'ємі 0,5 мл/100г маси тіла. Контрольним тваринам в аналогічному об'ємі вводили розчинник.

Попередник синтезу оксиду азоту L-аргінін ("Sigma", США) у дозі 100 мг/кг вводили перорально тваринам 3-ї (п'ять діб отримували розчинник) та 4-ї (п'ять діб отримували ксантинолу нікотинат) груп на 6-й і 7-й дні експерименту. Після чого індукували діурез водним навантаженням

(5 % від маси тіла) і збирали сечу за 2 год. У плазмі крові та сечі дослідних тварин визначали концентрації іонів натрію й калію методом фотометрії полум'я, ендогенного креатиніну в реакції з пікриновою кислотою колориметрично. Показники функціонального стану нирок розраховували за загальноприйнятими формулами [6]. Статистичний аналіз результатів проведено методом параметричної статистики за допомогою програми "Statgrafics" (США) з визначенням t-критерію Стьюдента.

**Результати дослідження та їх обговорення.**

Уведення щурам попередника синтезу оксиду азоту - L-аргініну (див. табл., дещо змінює показники екскреторної та іонорегулюючої функцій нирок. Так, L-аргінін в 1,2 раза збільшує сечовиділення, зменшуючи реабсорбцію води в ниркових канальцях. Уведення тваринам L-аргініну підсилює екскрецію іонів натрію на 100 мл клубочкового фільтрату та кліренс даного електроліту – в 1,5 раза.

Тривале (сім днів) застосування ксантинолу нікотинату за умов збільшення оксиду азоту в організмі тварин уведенням L-аргініну дещо збільшує гломерулярну фільтрацію і значно підсилює екскрецію іонів натрію, яка зростає до  $0,98 \pm 0,069$  мкмоль/100 мл клубочкового фільтрату, що в 1,3-1,5 раза більше порівняно із дією окремо взятих препаратів.

Збільшується також кліренс іонів натрію – в 1,3-1,8 раза відповідно із зменшенням дистальної реабсорбції даного катіона. Отже, значний натрійурез під впливом ксантинолу нікотинату опосередковується збільшенням ендотеліального фактора релаксації, який як внутрішньоклітинний месенджер може стимулювати утворення натрійуретичних чинників, зокрема, натрійуретичного гормону, що узгоджується зі встановленим зростанням натрійуретичної активності плазми крові та вмісту в ній натрійуретичного гормону під впливом ксантинолу нікотинату [3]. Нікотинова кислота у складі препарату теж є виразним стимулятором натрійурезу [2]. Калійурез при сумісному уведенні ксантинолу нікотинату з L-аргініном значно зростає порівняно з контролем та уведенням окремо L-аргініну, однак, дещо нижчий, ніж у тварин, яким вводили окремо ксантинолу нікотинат.

Таблиця

Вплив тривалого (сім днів) уведення ксантинолу нікотинату (3 мг/кг) на функціональний стан нирок за умов уведення L-аргініну ( $\bar{x} \pm Sx$ ,  $n=7$ )

Показники	Контроль	Ксантинолу нікотинат	L-аргінін	Ксантинолу нікотинат+ L-аргінін
Діурез, мл/2год/100г	2,70±0,134	3,58±0,229*	3,24±0,174*	3,45±0,043*
Швидкість клубочкової фільтрації, мкл/хв/100г	297,8±18,99	429,2±47,45*	307,1±20,29	456,1±58,9****
Реабсорбція води, %	92,87±1,053	94,17±0,854	87,85±1,309*	91,79±0,760
Екскреція Na <sup>+</sup> /100 мл фільтрату	0,46±0,041	0,77±0,067*	0,67±0,082	0,98±0,069****
Кліренс Na <sup>+</sup> , мл/2год/100г	0,011±0,006	0,024±0,011*	0,017±0,009*	0,03±0,012****
Реабсорбція Na <sup>+</sup> , %	99,95±0,073	99,96±0,072	99,97±0,068	99,89±0,083
Проксимальна реабсорбція Na <sup>+</sup> /100 мл фільтрату	12,86±0,170	13,89±0,468	13,08±0,311	12,94±0,216
Дистальна реабсорбція Na <sup>+</sup> /100 мл фільтрату	1,29±0,133	0,66±0,065*	1,60±0,138	0,61±0,083****
Екскреція K <sup>+</sup> , мкмоль/2год/100г	17,87±4,186	29,54±2,011*	16,74±1,226	25,24±2,914***

Примітка. Відмінність показників вірогідна відповідно: \* порівняно із контролем; \*\* - порівняно з ксантинолу нікотинатом; \*\*\* - порівняно із L-аргініном

**Висновок**

За умов збільшення оксиду азоту в організмі уведенням L-аргініну тривале застосування ксантинолу нікотинату значно підсилює натрійурез, викликає незначні діуретичний та калійуретичний ефекти.

**Перспективи подальших досліджень.** Експериментально встановлена натрійуретична активність ксантинолу нікотинату за умов збільшення оксиду азоту в організмі уведенням L-аргініну має практичне значення при сумісному застосуванні ксантинолу нікотинату з предикторами утворення ендogenous оксиду азоту (інгібітори ангіотензинперетворювального ферменту, кардіоселективний  $\beta$ -адреноблокатор – небіволл та ін.) і дає підстави для подальших клінічних досліджень.

**Література**

1. Гоженко А.І. Вплив аргініну на функціональний стан нирок при сулемовій нефропатії / А.І. Гоженко, О.С. Федорук, І.В. Погоріла // Фізіол. ж. – 2002. – Т. 48, № 6. – С. 26-30.
2. Иванов Ю.И. Влияние лекарственных средств на почки / Ю.И. Иванов. – Київ: Здоров'я, 1982. – 104 с.

3. Кишкан І.Г. До механізму натрійуретичної дії тренталу та ксантинолу нікотинату / І.Г. Кишкан, Р.Б. Косуба // Ліки. – 1998. – № 6. – С. 91-94.
4. Малая Л.Т. Эндотелиальная дисфункция при патологии сердечно-сосудистой системы / Л.Т. Малая, А.Н. Корж, Л.Б. Балкова. – Харьков: Торсинг, 2000. – 432 с.
5. Проблемы оксида азота и цикличности в биологии и медицине / В.П.Реутов, А.И. Гоженко, Е.Г. Сорокина [и др.]. – Одесса: ОГМУ, 2005. – 105 с.
6. Рябов С.И. Функциональная нефрология / С.И. Рябов, Ю.В. Наточин. – СПб.: Лань, 1997. – 300 с.
7. Участь аргінін-вазопресину в механізмах регуляції циркадіанного ритму екскреторної функції нирок / І.Г. Кушнір, Т.М. Бойчук, Г.І. Кокошук [та ін.] // Мед. хімія. – 2009. – Т. 11, № 3. – С. 109-112.
8. Soloviev A. Nitric oxide but not peroxynitrite relaxes a-toxin permeabilized smooth muscle of rat tail artery / A. Soloviev, P. Hellstrand, A. Stefanov // J. Vasc. Res. – 1997. – Vol. 34, № 1. – P. 138.

**ФУНКЦИОНАЛЬНОЕ СОСТОЯНИЕ ПОЧЕК ПРИ КОМБИНИРОВАННОМ ВВЕДЕНИИ КСАНТИНОЛА НИКОТИНАТА С L-АРГИНИНОМ**

*Т.М. Бойчук, И.Г. Кишкан*

**Резюме.** В опытах на крысах показано, что при увеличении оксида азота в организме введением L-аргинина (100 мг/кг) длительное (семь дней) применение ксантинола никотината (3 мг/кг) значительно усиливает клиренс ионов натрия и почечную экскрецию данного катиона.

**Ключевые слова:** эндотелиальный фактор релаксации, ксантинола никотинат, L-аргинин, функциональное состояние почек.



## THE FUNCTIONAL CONDITION OF THE KIDNEYS IN CASE OF A COMBINED USE OF XANTHINOL NICOTINATE WITH L-ARGININE

T.M. Boichuk, I.H. Kishkan

**Abstract.** It has been shown in experiments on rats that under the conditions of a nitrogen oxide increase in the organism by means of an L-arginine (100 mg/kg) injection a prolonged use (for 7 days) of xanthinol nicotinate (3 mg/kg) significantly intensifies the clearance of sodium ions and the renal excretion of this cation.

**Key words:** endothelial factor of relaxation; xanthinol nicotinate; L-arginine; functional renal condition.

Bukovinian State Medical University (Chernivtsi, Ukraine)

Рецензент – проф. І.І. Заморський

Buk. Med. Herald. – 2012. – Vol. 16, № 3 (63), part 2. – P. 55-57

Надійшла до редакції 10.08.2012 року

© Т.М. Бойчук, І.Г. Кишкан, 2012

УДК 611.61

Т.М. Бойчук, О.І. Петришен, Г.М. Чернікова, Т.Г. Копчук, А.А. Ходоровська

## ЗМІНА ОСНОВНИХ ФУНКЦІОНАЛЬНИХ ПОКАЗНИКІВ НИРОК, ЯК ВІДПОВІДЬ НА МОРФОЛОГІЧНУ ПЕРЕБУДОВУ

Буковинський державний медичний університет, м. Чернівці, Україна

**Резюме.** У статті проаналізовано функціональну спроможність нирок, в яких відбулася гістологічна перебудова структурних елементів органа за умов хронічної алюмінієво-свинцевої інтоксикації.

**Ключові слова:** нирка, функції, морфологічна перебудова.

**Вступ.** Існування живого організму, як біологічної системи, неможливе без постійного та неперервного обміну інформацією. Цей процес тісно пов'язаний з впливом різноманітних чинників як зовнішнього, так і внутрішнього середовища та зумовлений багатьма причинами. Кінцевий результат такого впливу та обміну інформацією не завжди приносить позитивного ефекту, як наслідок – порушення на молекулярному, клітинному, органному та організмівому рівнях [2, 5, 7].

Значною мірою ця проблема, з одного боку, пов'язана з шкідливою дією техногенних чинників, зі зростаючим забрудненням навколишнього середовища виробничими відходами, з екологічними катастрофами [1, 4]. З іншого боку, в свою чергу, зростаюча індустріалізація, урбанізація, прискорення темпів життя, психоемоційні стосунки в суспільстві впливають на організм людини та тварини і спричиняють різноманітні стреси [3, 6].

Факти токсичної дії низки ксенобіотиків відносяться до їх ізольованого впливу на організм людини [7, 8]. Проте реальна екологічна ситуація така, що практично не спостерігається ізольованої дії одного шкідливого чинника.

**Мета дослідження.** Проаналізувати функціональну спроможність нирок, структурні компоненти яких зазнали морфологічної перебудови в результаті дії хлоридів алюмінію та свинцю.

**Матеріал і методи.** Експериментальні дослідження проведені на 20 самцях білих щурів, масою 0,15-0,18 кг. Тварин утримували в умовах

віварію при сталій температурі та вологості повітря на стандартному харчовому раціоні. Тварин розподілили на контрольну та дослідну групи, кожна з яких включала 10 особин. Упродовж 14 діб тваринам дослідної груп вводили внутрішньошлунково на 1 % крохмальній суспензії алюмінію хлорид у дозі 200 мг/кг та свинцю хлорид 50 мг/кг.

На 14-у добу кожній групі тварин проводили 5 % водне навантаження підігрітою до кімнатної температури водогінною водою та досліджували показники функції нирок за умов форсованого діурезу.

Евтаназію тварин здійснювали відповідно до вимог Європейської конвенції з захисту експериментальних тварин (86/609/ЄЕС).

У плазмі крові визначали концентрації креатиніну, іонів натрію та калію, у сечі – креатиніну, іонів натрію, калію та білка. Концентрації електролітів визначали методом фотометрії полум'я на «ФПЛ-1», білка – за реакцією зі сульфосаліциловою кислотою.

Результати дослідів опрацьовані математично. Вірогідність різниці отриманих показників визначали з використанням t-критерію Стьюдента за допомогою програми Excel-7 (Microsoft office, США) та Statgraphics (США) на ПЕВМ.

**Результати дослідження та їх обговорення.** Створивши умови хронічної інтоксикації солями алюмінію та свинцю, у дослідних тварин спостерігали порушення екскреторної функції нирок.

Діурез дослідних тварин знижувався відносно контрольних величин. В основі даного явища було гальмування швидкості клубочкової фільтрації, що виражалось зменшенням цього показника в дослідній групі.

Порушення процесів ультрафільтрації призводило до істотних змін концентрації креатиніну в плазмі крові. Вірогідне зростання гіперазотемії у дослідній групі тварин спостерігали відносно показників контрольної групи. Концентраційний індекс ендogenous креатиніну був вірогідно нижчий за показники контролю впродовж всього періоду спостереження. Реєструвалося зменшення відносної реабсорбції води в дослідних групах тварин.

Уведення дослідним тваринам суміші солей алюмінію та свинцю викликало зміни концентрації іонів калію, а саме – реєстрували зменшення показника відносно величин, що були отримані у тварин контрольної групи. Спостерігалось зменшення також і екскреції іонів калію в дослідних групах тварин, як наслідок, це спричинило зменшення концентрації вказаного катіона в сечі щодо контрольних величин.

Дія вказаних чинників спричинила значну протеїнурію у групі тварин, які зазнали впливу солей алюмінію та свинцю. Найбільш виражені зміни відмічалися з боку показників концентрації білка в сечі, що вірогідно перевищувала дані показники контрольної групи тварин. Причина цього – вірогідне зростання екскреції білка впродовж періоду спостереження порівняно з показниками контролю.

Суміш хлориду алюмінію та хлориду свинцю, що була уведена дослідним тваринам, призводила до виражених змін з боку іонорегулювальної функції нирок. Це, перш за все, істотно проявлялось явищем натрійурезу, яке пояснюється зростанням екскреції даного катіона та вірогідно відрізнялося від показників тварин контрольної групи.

Згідно з отриманими результатами та відповідно до зростання рівня іонів натрію у сечі, ми відмічали зменшення концентрації катіона в плазмі крові.

Зменшення фільтраційної фракції іонів натрію, майже вдвічі, щодо показників контрольної групи призводило до вірогідного зниження абсолютної та відносної реабсорбції вказаного катіона. Зростав також кліренс та концентраційний індекс іонів натрію у період спостереження.

У тварин, які отримували суміш солей алюмінію та свинцю, проксимальний та дистальний транспорт іонів натрію – вірогідно нижчий, ніж у контрольній групі.

Вказані зміни екскреторної та іонорегулювальної функції супроводжувалися порушенням кислотовидільної функції нирок. Зокрема, ми спостерігали зниження екскреції іонів водню поряд зі значним підвищенням екскреції іонів натрію, що могло вказувати на порушення функціонування натрій-водневого антипорту.

pH сечі перевищував показники контрольної групи протягом усього періоду спостережень.

Динаміка зміни показників екскреції кислот, що титруються, також спостерігалася. Зокрема, реєстрували зростання цього показника щодо величин інтактних тварин. Ми відмічали також і відповідні зміни амонійного коефіцієнта в дослідних групах тварин.

### Висновок

Уведення дослідним тваринам суміші хлориду алюмінію та хлориду свинцю призводило до істотних змін показників іонорегулювальної, екскреторної та кислотовидільної функцій нирок щодо величин тварин контрольної групи, які проявлялися: зменшенням діурезу та зниженням швидкості клубочкової фільтрації; зменшенням екскреції іонів калію, зменшенням його концентрації в плазмі та сечі в досліджуваній період; підвищенням концентрації іонів натрію в сечі з одночасним зниженням його рівня в плазмі крові; посиленням екскреції білка та значним підвищенням його концентрації в сечі; зростанням концентрації ендogenous креатиніну в плазмі крові; зменшенням фільтраційної фракції іонів натрію поряд зі зниженням абсолютної та відносної реабсорбції катіона та зростанням концентраційного індексу іонів натрію; пригніченням проксимального та дистального транспорту іонів натрію; зміщенням pH сечі в бік алкалозу; підвищенням екскреції кислот, що титруються; підвищенням екскреції аміаку.

**Перспективи подальших досліджень.** Подальше вивчення поєданого впливу солей алюмінію, свинцю на морфофункціональні показники нирок дадуть можливість виявити динаміку розвитку компенсаторно-адаптаційних та репаративних механізмів і розробити методи їх корекції.

### Література

1. Алчинбаев М.К. Функциональный почечный резерв у больных с хроническим пиелонефритом / М.К. Алчинбаев, Б.Г. Султанова, А.Ж. Карабаева // Нефрология. – 2001. – Т. 5, № 2. – С. 71-75.
2. Половые особенности кардиоваскулярной стресс-реактивности и их механизмы / Т.Г. Анищенко, Н.Б. Игошева, Л.Н. Шорина [и др.] // Докл. Рос. Акад. естеств. наук. – 2000. – № 2. – С. 23-29.
3. Арушанян Э.Б. Некоторые аспекты хронофармакологии сердечно-сосудистых средств / Э.Б. Арушанян // Эксперим. и клин. фармакол. – 2000. – № 6. – С. 67-75.
4. Гоженко А.І. Функціональний стан нирок при хронічній блокаді синтезу оксиду азотів з шарів / А.І. Гоженко // Мед. хімія. – 2002. – Т. 4, № 4. – С. 65-68.
5. Никула Т.Д. Токсичні нефропатії / Т.Д. Никула // Клін. нефрол. / За ред. Л.А. Пирого. – К.: Здоров'я, 2004. – С. 379-384.

6. Пішак В.П. Тубуло-інтерстиційний синдром / В.П. Пішак, А.І. Гоженко, Ю.Є. Роговий. – Чернівці: Мед академія, 2002. – 221 с.
7. Руденко С.С. Алюміній у природних біотопах: Біохімічна адаптація тварин / С.С. Руденко. – Чернівці: Вид-во ЧНУ “Рута”. – 2001. – 300 с.
8. Федоров В.И. Холинэргическое влияние на гемодинамику и экскреторные функции почек / В.И. Федоров// Успехи физиол. наук. – 1998. – Т. 29, № 4. – С. 42-56.

## ИЗМЕНЕНИЯ ОСНОВНЫХ ФУНКЦИОНАЛЬНЫХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ ПОЧЕК, КАК ОТВЕТ НА МОРФОЛОГИЧЕСКУЮ ПЕРЕСТРОЙКУ

*Т.Н. Бойчук, А.И. Петришен, Г.Н. Черникова, Т.Г. Копчук, А.А. Ходоровская*

**Резюме.** В статье проанализировано функциональную возможность почек, в каких произошла гистологическая перестройка структурных элементов органа в условиях хронической алюминийно-свинцовой интоксикации.

**Ключевые слова:** почка, функция, морфологическая перестройка.

## A CHANGE OF PRINCIPAL FUNCTIONAL INDICES OF THE KIDNEYS AS A RESPONSE TO A MORPHOLOGICAL REARRANGEMENT

*T.M. Boichuk, O.I. Petryshen, H.M. Chernikova, T.H. Kopchuk, A.A. Khodorovs'ka*

**Abstract.** The paper has analyzed the functional capability of the kidneys where a histological change of the structural elements of the organs took place under the conditions of chronic aluminium-lead intoxication.

**Key words:** kidney, functions, morphological rearrangement.

Bukovinian State Medical University (Chernivtsi, Ukraine)

Рецензент – проф. І.С. Давиденко

Buk. Med. Herald. – 2012. – Vol. 16, № 3 (63), part 2. – P. 57-59

Надійшла до редакції 15.08.2012 року

© Т.М. Бойчук, О.І. Петришен, Г.М. Чернікова, Т.Г. Копчук, А.А. Ходоровська, 2012

УДК 616-097:612.084]-08:612.018.2

*Р.М. Борис*

## ЕКСКРЕТОРНА ФУНКЦІЯ НИРОК У ЩУРІВ З АНЕМІЄЮ ТА КОЛОНОГЕННИМ ПЕРИТОНІТОМ

ДП «Український НДІ медицини транспорту», м. Одеса, Україна  
Координаційний центр трансплантації органів та тканин МОЗ України, м. Київ, Україна

**Резюме.** Показано, що при постгеморагічній анемії та колоногенному перитоніті порушується екскреторна функція нирок за рахунок зменшення фільтрації та реабсорбції. При поєднанні анемії і перитоніту спосте-

рігається потенціювання цих порушень, що вказує на наявність незалежних механізмів патології нирок.

**Ключові слова:** анемія, експериментальний перитоніт, екскреторна функція нирок.

**Вступ.** Раніше нами показано, що в щурів при експериментальному колоногенному перитоніті наявні ознаки порушення функціонального стану нирок [1]. У механізмі їх виникнення важливу роль відіграють зміни імунної системи, що встановлені на основі вивчення співвідношення про- та протизапальних цитокінів. Отримані в нашій лабораторії дані свідчать, що за таким же механізмом виникає нефропатія у щурів з експериментальним артритом Пірсона [4, 5]. Разом з тим, враховуючи велику залежність ниркових процесів і функцій від кисневого режиму організму можливо припустити, що деякі порушення пов'язані з явищами гіпоксії нирок [2]. Це особливо важливо враховувати, оскільки перитоніт

може ускладнюватися паралельною, чи вторинною анемією.

Враховуючи вищезазване, у роботі вивчений вплив анемії на екскреторну функцію нирок при колоногенному перитоніті.

**Матеріал і методи.** Для вирішення поставлених завдань проведені експерименти на 48 самцях білих щурів з масою тіла 0,17-0,30 кг. Тварини, що вижили, пройшли повне експериментальне обстеження.

Усі операційні втручання проводились в асептичних умовах під уретановим наркозом (1000 мг на 1 кг маси тіла). Після серединної лапаротомії по *linea alba* моделювання стандартизованого поранення товстої кишки виконували

Таблиця 1

**Характеристика змін екскреторної функції нирок у тварин з анемією і колоногенним перитонітом ( $\bar{x} \pm Sx$ )**

Показники, що досліджувались	Контрольна група, n=12	Анемія, n=12	Колоногенний перитоніт, n=11	Колоногенний перитоніт + анемія, n=13
Діурез, мл за 2 год	4,26±0,13	4,10±0,10	3,04±0,22	2,01±0,14 p<0,001 p <sub>1</sub> <0,001 p <sub>2</sub> <0,001
Концентрація креатиніну в сечі, ммоль/л	0,863±0,046	0,712±0,050 p<0,05	1,203±0,111	1,351±0,031 p<0,001 p <sub>1</sub> <0,001 p <sub>2</sub> >0,05
Концентрація креатиніну в крові, мкмоль/л	51,67±2,54	86,33±4,63 p<0,001	115,40±4,42 p<0,001	169,30±3,44 p<0,001 p <sub>1</sub> <0,001 p <sub>2</sub> <0,001
Швидкість клубочкової фільтрації, мкл/хв	596,90±29,78	285,70±20,95 p<0,001	253,20±12,47 p<0,001	132,70±8,68 p<0,001 p <sub>1</sub> <0,001 p <sub>2</sub> <0,001
Концентраційний індекс ендogenous креатиніну, од.	16,77±0,61	8,38±0,62 p<0,001	10,38±0,73 p<0,001	7,99±0,19 p<0,001 p <sub>1</sub> >0,05 p <sub>2</sub> <0,05
Реабсорбція води, %	93,95±0,24	87,40±0,08 p<0,001	89,51±0,82 p<0,001	87,41±0,29 p<0,001 p <sub>1</sub> >0,05 p <sub>2</sub> >0,05
Екскреція білка, мг за 2 год	0,288±0,021	0,169±0,033 p<0,05	0,311±0,041	0,330±0,037 p>0,05 p <sub>1</sub> <0,05 p <sub>2</sub> >0,05
Екскреція білка, мг/100 мкл клубочкового фільтрату	0,049±0,004	0,065±0,015 p<0,05	0,126±0,017 p<0,05	0,250±0,021 p<0,001 p <sub>1</sub> <0,001 p <sub>2</sub> <0,001

Примітка. p – ступінь вірогідності різниць показників порівняно з контролем; p<sub>1</sub> – ступінь вірогідності різниць показників відносно таких у тварин з анемією; p<sub>2</sub> – ступінь вірогідності різниць показників відносно таких у тварин з колоногенним перитонітом; n – число спостережень

очними ножицями, розсікаючи впоперек кишковоу стінку на половину її діаметра. Довжина розрізу складала 2 мм. Після поранення товстої кишки на розріз черевної порожнини накладали 5 швів (шовк), що запобігало тепловим втратам, та негайно перев'язували травмовані судини, щоб запобігти кровотечі.

У другій серії дослідів судини не лігували, навпаки, шляхом відсмоктування крові з черевної порожнини через шприц досягали загальної втрати крові в об'ємі 20 % від маси тіла, що призвело до гострої анемізації тварин.

У всіх серіях дослідження проводили в умовах максимального водного навантаження. Функціональний стан нирок вивчали кліренс-методом оцінки діяльності судинно-клубочкового апарату та функції проксимального та дистального канальцевих відділів нефрону. Після закінчення даного етапу експерименту проводили декапітацію щурів під

ефірним наркозом. У момент декапітації тварин збирали кров у охолоджені центрифужні пробірки з гепарином. Кров центрифугували 30 хв при 3000 обертах/хв, після чого відбирали плазму для визначення складу електролітів та креатиніну. Концентрації іонів натрію та калію в сечі та плазмі крові визначали методом фотометрії на приладі ФПЛ-1, креатиніну – за реакцією з пікриновою кислотою з реєстрацією показників екстинкції за допомогою фотоколориметра КФК-2 та спектрофотометра СФ-46, вміст білка в сечі визначали сульфосаліциловим методом. Аналіз та розрахунок показників функцій нирок проводили за загальноприйнятими методами. Стандартизацію показників функції нирок проводили перерахунком їх абсолютних величин на одиницю маси тіла тварин або об'єму клубочкового фільтрату [3].

Результати дослідження опрацьовували методами варіаційного статистичного аналізу з ви-

значенням критеріїв Стьюдента на комп'ютері за програмою «BioStat».

**Результати дослідження та їх обговорення.** Отримані дані свідчать про те, що при анемії та колоногенному перитоніті порушується екскреторна функція нирок (табл. 1).

Так, при експериментальному перитоніті при незначному зменшенні діурезу різко падає швидкість клубочкової фільтрації, що можливо компенсується зменшенням каналцевої реабсорбції води. Одночасно зростає протеїнурія як загальна, так і особливо в розрахунку на 100 мл клубочкового фільтра, що свідчить про порушення клубочків і каналців; у крові має місце гіперазотемія.

При перитоніті мають місце аналогічні за спрямованістю зміни екскреторної функції нирок, хоча вони виражені більшою мірою. Поеднання перитоніту з анемією значно погіршує перебіг нефропатії: різко зменшується діурез, вочевидь від падіння швидкості і клубочкової фільтрації більш як у чотири рази, що не компенсується подальшим зменшенням реабсорбції води. У п'ять разів збільшується екскреція білка, зростає азотемія.

Отримані результати дають можливість стверджувати, що як при колоногенному перитоніті, так і при анемії порушується екскреторна функція нирок, але їх поєднання потенціують ці порушення, що може вказувати на неоднакові механізми пошкодження при цих патологіях та погіршувати прогноз перебігу хвороби [5].

#### Висновки

1. При колоногенному експериментальному перитоніті та постгеморагічній анемії порушується екскреторна функція нирок.

2. Порушення екскреторної функції нирок потенціуються при поєднанні перитоніту та анемії.

**Перспективи подальших досліджень.** За необхідності уточнення механізмів ушкодження нирок, що дозволить запропонувати диференційовані засоби нефропротекції.

#### Література

1. Борис Р.М. Механізми дії стовбурових клітин ембріонального походження при експериментальному колоногенному перитоніті: автореф. дис. на здоб. наук. ступ. канд. мед. наук / Р.М. Борис. – Луганськ, 2011. – 16 с.
2. Гоженко А.И. Энергетическое обеспечение основных почечных функций и процессов в норме и при повреждении почек: автореф. дис. на соиск. науч. степ. докт. мед. наук / А.И. Гоженко. – К., 1987. – 38 с.
3. Гоженко А.И. Типовые патогенетические механизмы формирования заболеваний почек / А.И. Гоженко // Патология. – 2008. – Т. 5, № 3. – С. 66.
4. Сірман В.М. Вплив прогеніторних клітин ембріона щура на патофізіологічні механізми ураження нирок при ад'ювантному артриті Пірсона: автореф. дис. на здоб. наук. ступ. канд. мед. наук / В.М. Сірман. – Тернопіль, 2010. – 20 с.
5. Inflammation is preceded by tumor necrosis factor-dependent infiltration of mesenchymal cells in experimental arthritis / L. Marinova-Mutafchieva, R.O. Williams, K. Funa [et al.] // Arthritis Rheum. – 2002. – Vol. 46. – P. 507-513.

### ЭКСКРЕТОРНАЯ ФУНКЦИЯ ПОЧЕК У КРЫС С АНЕМИЕЙ И КОЛОНОГЕННЫМ ПЕРИТОНИТОМ

*Р.М. Борис*

**Резюме.** Показано, что при постгеморрагической анемии и колоногенном перитоните нарушается экскреторная функция почек за счет уменьшения фильтрации и реабсорбции. При сочетании анемии и перитонита наблюдается потенцирование этих нарушений, что указывает на наличие независимых механизмов патологии почек.

**Ключевые слова:** анемия, экспериментальный перитонит, экскреторная функция почек.

### THE EXCRETORY FUNCTION OF THE KIDNEYS IN RATS WITH ANEMIA AND COLONOGENIC PERITONITIS

*R.M. Borys*

**Abstract.** It has been demonstrated that the excretory function of the kidneys is disturbed in case of posthemorrhagic anemia and colonogenic peritonitis at the expense of reduced filtration and reabsorption. A potentiation of these disturbances is observed with combined anemia and peritonitis, pointing out to the presence of independent mechanisms of renal pathology.

**Key words:** anemia, experimental peritonitis, excretory renal function.

SE "Ukrainian Research Institute of Transport Medicine" (Odessa, Ukraine)  
Coordination Center of Transplanting Organs and Tissues of Ukraine's MHC (Kyiv, Ukraine)

Рецензент – проф. Ю.Є Роговий

Buk. Med. Herald. – 2012. – Vol. 16, № 3 (63), part 2. – P. 59-61

Надійшла до редакції 30.08.2012 року

УДК 616.61.001.-615.9:615.326

*В.Б. Брин, Ж.К. Албегова, Т.В. Молдован, Н.Р. Албегова, Н.В. Боциева*

## ПРОФИЛАКТИКА НЕФРОТОКСИЧЕСКОГО ДЕЙСТВИЯ ХЛОРИДА НИКЕЛЯ С ПОМОЩЬЮ НАНОКОМПОЗИТНОГО ПРИРОДНОГО СОРБЕНТА – ГЛИНЫ ИРЛИТ

ГБОУ ВПО Северо-Осетинская государственная медицинская академия Минздравсоцразвития России, г. Владикавказ, Россия

**Резюме.** На крысах линии Вистар изучались эффекты профилактического влияния нанокompозитного природного сорбента глины Ирлит – при нефротоксическом действии хлорида никеля (25 мг/кг). Показано, что энтеросорбент ограничивает всасывание металла из желудочно-кишечного тракта, усиливает его выведение

из организма крыс, тем самым способствует меньшему накоплению ксенобиотика в тканях и меньшему их повреждающему действию.

**Ключевые слова:** энтеросорбент, почки, диурез, протеинурия.

**Введение.** В 1995 году на территории РСО-Алания были открыты новые природные ископаемые образования «Ирлиты» в легкодоступном для освоения месте Алагирского района [4]. Ирлиты относятся к морским глинам, образовавшимся при разрушении тонкодисперсных суспензий и отложившимся на глубине 200-300 метров. В них присутствуют остатки фауны и флоры животного и растительного происхождения, накопившиеся в процессе современного выветривания и на этапе отложения породы в водной среде [2, 3]. При их формировании происходило обогащение глинистого вещества кремнезёмом, марганцем, фосфором, медью, кобальтом, цинком, молибденом, селеном и др. При насыщении водой они превращаются в гелеподобное, переходящее в раствор состояние с размерами частиц меньше 0,001 мм, что позволяет отнести материал к нанокompозитному [3, 4]. Большие запасы и доступность Ирлитов, их ионообменные, сорбционные, молекулярно-ситовые свойства позволяют обосновать целесообразность их изучения при использовании в качестве энтеросорбентов в условиях экспериментальных моделей интоксикации, создаваемых введением в организм животных соединений металлов [2, 5].

**Материал и методы.** Эксперименты выполнены на крысах линии Вистар. Были созданы экспериментальные модели токсической нефропатии и кардиопатии. Хроническую никелевую интоксикацию вызывали внутрижелудочным введением хлорида никеля в дозе 25 мг/кг веса животного. Функциональные исследования включали изучение электролитно-водовыделительной функции почек, экскреции белка с мочой [1], состояние системной гемодинамики. Гистологическое изучение тканей проводили в парафиновых срезах, окрашенных гематоксилин-эозином. На фоне хронической никелевой интоксикации через день внутрижелудочно через зонд вводили 6 % взвесь глины Ирлит из расчёта 2,5 % массы тела.

**Результаты исследования и их обсуждение.** Исследования показали, что вследствие всасывания металлов в желудочно-кишечном тракте и

поступления в кровь происходит их накапливание в тканях, где проявляется токсическое повреждение. Так, содержание никеля в крови после месячного введения хлорида никеля повышалось с  $0,00185 \pm 0,00019$  мг/л до  $0,934 \pm 0,0856$  мг/л. При совместном введении хлорида никеля и Ирлита в течение одного месяца содержание металла было в 1,9 раза ( $p < 0,001$ ) меньше результата, полученного после введения крысам ксенобиотика.

Определение никеля в кале показало, что у интактных крыс оно составляло  $2,02 \pm 0,58$  мг/кг, а введение никеля резко повысило его содержание до  $418,56 \pm 40,28$  мг/кг сухого веса. В варианте совместного введения крысам Ирлита и ксенобиотика, когда отмечалось снижение содержания никеля в крови и моче, уровень металла в кале, напротив, повышался на 45,7 %. Содержание никеля в почках через месяц увеличивалось с  $0,118 \pm 0,0223$  мг/кг до  $2,178 \pm 0,234$  мг/кг. Совместное введение сорбента и хлорида никеля снижало содержание никеля в почке на 39,1 %. Введение хлорида никеля увеличивало уровень металла в миокарде с  $0,0857 \pm 0,0078$  мг/кг до  $0,886 \pm 0,0881$  мг/кг. При совместном введении ксенобиотика и энтеросорбента содержание металла в миокарде становилось в 2,4 раза ( $p < 0,001$ ) меньше. Таким образом, введение крысам хлорида никеля вызывает повышение содержания металла в почках, сердечной мышце, крови, а при совместном его введении с сорбентом – накопление металла было достоверно меньше.

Результаты гистологического исследования тканей почек при введении хлорида никеля выявили картину хронической токсической нефропатии, проявляющейся расширением мочевых пространств клубочков с дистрофическими изменениями эндотелия капилляров. Канальцевый эпителий, особенно проксимальных отделов, отличался признаками гиалиново-капельной гидронической дистрофии, был большей частью некротизирован, просвет части канальцев отсутствовал, а в сохранных канальцах выявлялись белковые массы, единичные цилиндры и слущенный эпителий. Результаты гистологического исследования почек крыс, профилактически получавших энте-

росорбент, виявили наличие вышеописанных патогистологических изменений в виде дистрофических, дисциркуляторных и некробиотических явлений, но в меньшей степени выраженности и с положительной компенсаторно-приспособительной реакцией в виде лимфогистиоцитарной инфильтрации и повышения макрофагальной активности.

Введение крысам хлорида никеля уже через две недели увеличивало на 40,5 % ( $p < 0,001$ ) спонтанный шестичасовой диурез, через месяц интоксикации диурез возрастал на 87,7 %. При совместном введении никеля и Ирлита спонтанный диурез хотя и оставался достоверно ( $p < 0,001$ ) больше контроля, но был ниже на 14,2 % по сравнению с результатами крыс, получавших только хлорид никеля. Отмеченное повышение диуреза при никелевой интоксикации было обусловлено уменьшением относительной канальцевой реабсорбции воды, скорость клубочковой фильтрации при этом не менялась.

В конце первого месяца интоксикации достоверно возрастало содержание белка в моче ( $p < 0,001$ ). Вместе с гиперпротеинурией уменьшалось содержание белка в плазме крови ( $p < 0,02$ ). Профилактическое использование сорбентов на фоне интоксикации показало, что через месяц эксперимента степень протеинурии стала на 34,7 % меньше. В содержании белка в крови наблюдалась тенденция к увеличению.

Ионовыделительную функцию почек у крыс изучали по обмену натрия, калия и кальция, с определением их концентрации в плазме крови и содержанию в моче, расчётом экскреции, фильтрационных зарядов и относительной канальцевой реабсорбции (для натрия и кальция). Через две недели введения хлорида никеля у крыс снижалось содержание натрия в плазме крови и, вследствие уменьшения относительной канальцевой реабсорбции, отмечался натрийурез. Использование глины профилактировало эти изменения.

Интоксикация крыс хлоридом никеля вызывала увеличение фильтрационного заряда калия, гиперкалийурез и гиперкалиемию. Использование энтеросорбента уменьшало степень этих изменений.

Несмотря на уменьшение фильтрационного заряда кальция, интоксикация ксенобиотиком

способствовала кальцийурезу, вследствие уменьшения относительной канальцевой реабсорбции катиона. Совместное введение хлорида никеля и сорбента уменьшало степень токсического влияния металла на обмен кальция.

### Вывод

Энтеросорбент, ограничивая всасывание металла из желудочно-кишечного тракта и усиливая его выведение из организма крыс, способствует меньшему накоплению ксенобиотиков в тканях и меньшему их повреждающему действию.

### Перспективы дальнейших исследований.

Полученные результаты диктуют необходимость изучения эффектов препаратов на основе нанопористого сорбента Ирлита для профилактики и лечения хронической интоксикации у работников никелевого производства.

### Литература

1. Лабораторные методы исследования в клинике: Справочник / Под ред. В.В. Меньшикова. – М.: Медицина, 1987. – 368 с.
2. Тезиев Т.К. Ирлиты – природные сорбенты тяжелых металлов: материалы Междунар. науч.-практ. конф. ["Экол.-генет. пробл. животноводства и экол. безопас. технологии пр-ва продуктов питания"]. – Дубровицы, 1998. – С. 173-174.
3. Тменов И.Д. Ирлиты – экологически чистые источники макро- и микроэлементов: Тез. докл. Междунар. науч.-практ. конф. ["Экологически безопасные техн. в сель. хоз. производстве XXI века"]. – Владикавказ: Ирстон, 2000. – С. 494.
4. Цогоев В.Б. Ирлиты – природная кормовая добавка животным и птице для увеличения продуктивности и улучшения экологической обстановки / В.Б. Цогоев, К.Б. Качмазов // Вестн. МАНЭБ. – 1998. – № 10. – С. 60-61.
5. Brin V.B. Effects of different cobalt chloride doses and introduction pathways on renal excretion in Wistar line rats. Influence of Irlit-1 Zeolite entero-sorbent / V.B. Brin // Abstracts of Sixth International Nickel Conference. – Murmansk, 2002. – P. 79.

## ПРОФІЛАКТИКА НЕФРОТОКСИЧНОЇ ДІЇ ХЛОРИДУ НІКЕЛЮ ЗА ДОПОМОГОЮ НАНОКОМПЗИТНОГО ПРИРОДНОГО СОРБЕНТУ– ГЛИНИ ІРЛІТ

*В.Б. Брін, Ж.К. Албегова, Т.В. Молдован, Н.Р. Албегова, Н.В. Боциєва*

**Резюме.** На щурах лінії Вістар вивчалися ефекти профілактичного впливу нанокмпозитного природного сорбенту глини Ірліт при нефротоксичній дії хлориду нікелю (25 мг/кг). Показано, що ентеросорбент обмежує всмоктування металу з шлунково-кишкового тракту, посилює його виведення з організму щурів, тим самим сприяє меншому накопиченню ксенобіотика в тканинах і меншій їх пошкоджувальній дії.

**Ключові слова:** ентеросорбент, нирки, діурез, протеїнурія.

**PROPHYLAXIS OF THE NEPHROTOXIC ACTION OF NICKEL CHLORIDE BY MEANS OF THE NANOCOMPOSITE NATURAL SORBENT – IRLIT CLAY***V.B. Brin, Zh.K. Albegova, T.V. Moldovan, N.R. Albegova, N.V. Botsieva*

**Abstract.** The effects of the preventive influence of the nanocomposite natural sorbent Irlit with the nephrotoxic action of nickel chloride (25 mg/kg) was studied on Wistar rats. It is shown that the enterosorbent limits the metal absorption from the gastrointestinal tract, intensifies its elimination from the rat organism thereby promoting a lesser accumulation of the xenobiotic in the tissues and their lesser damaging action.

**Key words:** enterosorbent, kidneys, diuresis, proteinuria.

SEE HPE North-Ossetic State Medical Academy of Russia's Ministry of Health, Social Development (Vladikavkaz, Russia)

Рецензент – проф. І.І. Заморський

Buk. Med. Herald. – 2012. – Vol. 16, № 3 (63), part 2. – P. 62-64

Надійшла до редакції 05.06.2012 року

© В.Б. Брин, Ж.К. Албегова, Т.В. Молдован, Н.Р. Албегова, Н.В. Боциева, 2012

УДК 615.9-616.61.001.6

*М.Р. Бузоева, В.Б. Брин*

**ИЗУЧЕНИЕ ВЛИЯНИЯ ВНУТРИЖЕЛУДОЧНОГО ВВЕДЕНИЯ ХЛОРИДА КОБАЛЬТА НА ФУНКЦИИ ПОЧЕК В УСЛОВИЯХ ИЗМЕНЁННОГО ГОМЕОСТАЗИСА КАЛЬЦИЯ**

Институт биомедицинских исследований Владикавказского научного центра РАН, г. Владикавказ, Россия

**Резюме.** Состояние гипокальциемии у крыс создавалось с помощью удаления околотитовидных желёз или подкожным введением кальцитонина. Гиперкальциемия достигалась с помощью создания гипервитаминоза Д, введения хлористого кальция, или применения хлористого кальция на фоне гипервитаминоза Д. Исследования показали, что в условиях гиперкальциемии интоксикация хлоридом кобальта не приводит к значи-

тельным изменениям объёма спонтанного диуреза и основных процессов мочеобразования, а на фоне гипокальциемии способствует увеличению объёма выделенной мочи в 2 раза; в этих условиях соль кобальта увеличивает экскрецию кальция и калия, уменьшается натрийурез.

**Ключевые слова:** кобальтовая интоксикация, гиперкальциемия, гипокальциемия, функции почек.

**Введение.** Несмотря на то, что кобальт является эссенциальным металлом, необходимым для нормальной жизнедеятельности, избыточное его поступление приводит, прежде всего, к поражению канальцевого аппарата почек [1], нарушая трансмембранный транспорт воды и электролитов, в том числе кальция [5]. Поддержание гомеостаза кальция в организме осуществляется регуляцией всасывания его в кишечнике, в канальцах почек и метаболизмом костной ткани. Одним из патогенетических механизмов цитотоксического действия тяжёлых металлов является нарушение кальциевого обмена [4]. Известно, что кальций вступает в конкурентные метаболические отношения с тяжёлыми металлами, а одним из основных органов мишеней для действия тяжёлых металлов являются почки [2, 3].

**Цель исследования.** Изучить особенности почечных проявлений кобальтовой интоксикации на фоне индуцированной гипо- и гиперкальциемии.

**Материал и методы.** Работа проведена на крысах-самцах линии Вистар массой 200-300 г.

Состояние гипокальциемии у крыс создавалось с помощью удаления околотитовидных желёз или ежедневным подкожным введением кальцитонина («Миакальдик» 0,6 Ед/100 г). Гиперкальциемия достигалась путем создания гипервитаминоза Д<sub>3</sub> («Аквадетрим» внутрижелудочно ежедневно 3000 мг/100г), введения хлористого кальция (10 % р-р 0,3 мл через зонд в желудок), а также сочетанного применения хлористого кальция на фоне гипервитаминоза Д<sub>3</sub>. Внутрижелудочное введение соли кобальта в количестве 2,0 мг/кг массы (в пересчете на металл) осуществлялось в течение одного месяца. У интактных (фон) и опытных животных определяли объём 6-часового спонтанного диуреза. Скорость клубочковой фильтрации рассчитывали по клиренсу эндогенного креатинина, вычисляли канальцевую реабсорбцию воды. Содержание натрия и калия в моче и плазме крови определяли методом пламенной фотометрии с помощью пламенного анализатора жидкостей ФАП-2, содержание белка, креатинина и кальция определяли спектрофотометри-

© М.Р. Бузоева, В.Б. Брин, 2012



чески (PV1251C-26) с помощью набора «Кальций-Арсенazo-Агат», «Креатинин-Агат», «Агат-Мед» (Москва, Россия). Измеряли осмотическое давление мочи с помощью метода криоскопии на миллиосмометре «Osmomat-2». Результаты опытов обработаны с применением «t» критерия Стьюдента.

#### Результаты исследования и их обсуждение.

Проведённые исследования показали, что на фоне гипокальциемии у крыс после паратиреоидэктомии и с подкожным введением кальцитонина уровень спонтанного 6-часового диуреза по сравнению с интактными животными увеличился примерно в 2 раза (рис.), что было обусловлено возрастом ( $p<0,001$ ) скорости клубочковой фильтрации мочи и уменьшением ( $p<0,001$ ) канальцевой реабсорбции воды.

Интоксикация солью кобальта на фоне гипопаратиреоза еще более увеличила объём диуреза, а на фоне подкожного введения кальцитонина количество выделенной мочи несколько понизилось, но оставалось выше фоновых значений. Здесь имело место уменьшение относительно контроля и скорости клубочковой фильтрации ( $p<0,001$ ) и канальцевой реабсорбции воды ( $p<0,05$ ). В условиях гиперкальциемии, напротив, достоверное ( $p<0,001$ ) уменьшение диуреза наблюдалось только на фоне гипервитаминоза Д, а при длительном внутривенном введении раствора хлористого кальция и на фоне сочетания гипервитаминоза Д с использованием хлористого кальция объём диуреза не претерпел значительных изменений по сравнению с фоновыми показателями (рис.). Дополнительное введение раствора хлорида кобальта во всех этих группах приводило к некоторому недостоверному повышению относительно контроля объёма спонтанного диуреза, при разнонаправленных изменениях основных процессов мочеобразования. Почечная обработка кальция характеризовалась высо-

кими цифрами кальциуреза во всех вариантах опыта (за исключением модели с интоксикацией солью кобальта на фоне созданного гипервитаминоза Д<sub>3</sub>), что было обусловлено повышением фильтрационного заряда и понижением относительной реабсорбции этого катиона. Концентрация кальция в плазме экспериментальных животных под влиянием хлорида кобальта на фоне гипопаратиреоза остается сниженной, а на фоне подкожных инъекций кальцитонина повышается до фоновых значений. Введение соли кобальта на фоне внутривенного введения хлористого кальция понижало количество кальция в плазме относительно контроля, но все же оно оставалось выше фона, а в группе с сочетанным введением хлористого кальция на фоне гипервитаминоза концентрация кальция увеличилась почти в 2 раза.

Хроническое введение хлорида кобальта на фоне гипокальциемии повышало экскрецию натрия с мочой, значительно выражено это было у крыс, получавших инъекции кальцитонина ( $12,69\pm 0,38$  мкмоль/л против фона  $7,5\pm 0,64$  мкмоль/л), что объяснялось снижением его канальцевой реабсорбции, при понижении фильтрационного заряда катиона, концентрация натрия в плазме крови понижалась. В условиях гипервитаминоза Д<sub>3</sub> и в группе с сочетанным введением хлористого кальция на фоне гипервитаминоза Д<sub>3</sub> выведение натрия с мочой оставалось пониженным, высокий натрийурез наблюдался при внутривенном применении хлористого кальция. Почечная обработка калия изменилась под влиянием хлорида кобальта только на фоне гипервитаминоза Д<sub>3</sub> и введения кальцитонина: увеличилась экскреция катиона вследствие роста его фильтрационного заряда. Осмолярность мочи снижалась во всех экспериментальных группах. Особенно низкой ( $p<0,001$ ) способностью к осмотическому концентрированию характеризовались

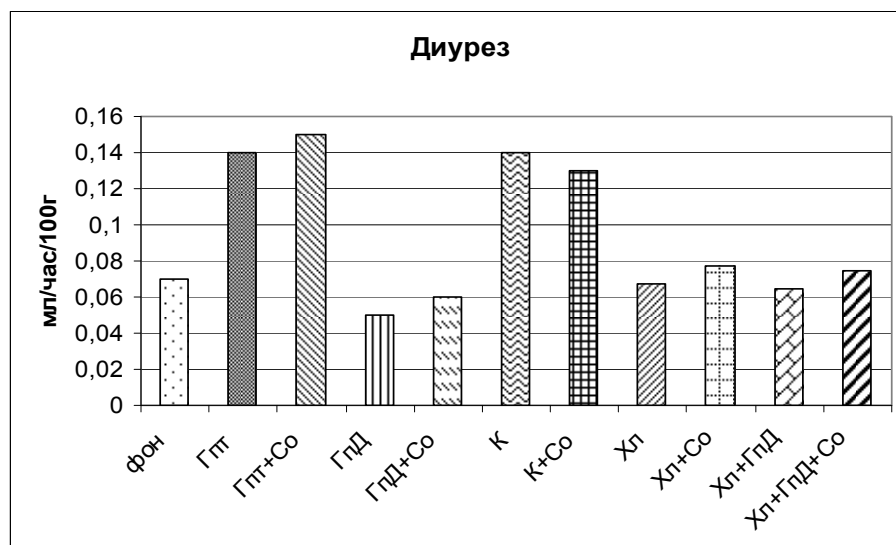


Рис. Изменение уровня спонтанного диуреза

Примечания. Гпт – удаление околощитовидных желёз, Со – введение хлористого кобальта, ГптД – гипервитаминоз Д, К – введение кальцитонина, Хл – введение хлористого кальция

животные, получавшие соль кобальта на фоне хлористого кальция ( $0,77 \pm 0,001$  осм/л против фона  $2,12 \pm 0,04$  осм/л). Кобальтовая интоксикация вызывала увеличение показателей протеинурии более чем вдвое во всех опытных группах, как в условиях гипо-, так и гиперкальциемии.

#### Выводы

1. Интоксикация хлоридом кобальта в условиях гиперкальциемии не приводит к значительным изменениям спонтанного диуреза и основных процессов мочеобразования, а на фоне гипокальциемии способствует увеличению объема выделенной мочи в 2 раза.

2. Хроническая кобальтовая интоксикация значительно увеличивает экскрецию кальция как на фоне гипо-, так и гиперкальциемии (за исключением условий экспериментального гипервитаминоза Д); натриурез понижается, увеличивается калиурез.

3. Введение соли кобальта способствует снижению осмолярности выделенной мочи, приводит к протеинурии.

#### Перспективы дальнейших исследований.

Принимая во внимание известную конкуренцию солей тяжёлых металлов и кальция за мембранные переносчики, полученные результаты диктуют целесообразность изучения процессов всасывания металла и его распределения в тканях.

#### Литература

1. Бузоева М.Р. Профилактика проявлений токсической нефропатии, вызванной у крыс хлоридом кобальта с помощью внутрижелудочного введения Ирлитов / М.П. Бузоева, В.Б. Брин // Вестн. МАНЭБ. – 2006. – Т. 11, № 7. – С. 30-35.
2. Бузоева М.Р. Экспериментальный анализ профилактического влияния цеолитоподобных глин Ирлитов на почечные эффекты хлорида кобальта, его распределение и выведение из организма: автореф. дисс. на соиск. науч. степени канд. мед. наук / М.П. Бузоева. – Владикавказ, 2008. – 22 с.
3. Nephrotoxische Arzneimittel / D. Czock, U. Hausler, C. Aymanns [et al.] // Dtsch. Med. Wochenschr. – 2005. – Vol. 108. – S. 2579-2584.
4. Franchini I. Mutti A. Tubulointerstitial nephropathies by industrial chemicals / I. Franchini, A. Mutti // Pr. of the 4 Bary seminar in Nephrology. – Bary, 1990. – P. 119-127.
5. Effects of cobalt sulfate on prenatal development of mice, rats and rabbits on early postnatal development of rats / E. Szakmary, G. Ungvary, A. Hudak [et al.] // J. Toxicol. environ. health. – 2001. – Vol. 62, № 5. – P. 367.

### ВИВЧЕННЯ ВПЛИВУ ВНУТРІШНЬОШЛУНКОВОГО УВЕДЕННЯ ХЛОРИДУ КОБАЛЬТУ НА ФУНКЦІЇ НИРОК В УМОВАХ ЗМІНИ ГОМЕОСТАЗИСУ КАЛЬЦІУ

*М.Р. Бузоева, В.Б. Брін*

**Резюме.** Стан гіпокальціємії в щурів створювався за допомогою видалення навколощитоподібних залоз або підшкірним уведенням кальцитоніну. Гіперкальціємія досягалася за допомогою створення гіпервитаминозу Д<sub>3</sub>, уведення хлористого кальцію або застосування хлористого кальцію на тлі гіпервитаминозу Д<sub>3</sub>. Дослідження показали, що за умов гіперкальціємії інтоксикація хлоридом кобальту не призводить до значних змін об'єму спонтанного діурезу та основних процесів сечоутворення, а на тлі гіпокальціємії сприяє збільшенню об'єму виділеної сечі у 2 рази; за цих умов сіль кобальту збільшує екскрецію кальцію і калію, зменшується натрійурез.

**Ключові слова:** кобальтова інтоксикація, гіперкальціємія, гіпокальціємія, функції нирок.

### A STUDY OF THE EFFECT OF AN INTRAGASTRIC ADMINISTRATION OF COBALT CHLORIDE ON THE KIDNEY FUNCTION UNDER THE CONDITIONS OF CHANGED CALCIUM HOMEOSTASIS

*M.R. Buzoieva, V.B. Brin*

**Abstract:** The state of hypocalcemia in rats was produced by the removal of the parathyroid glands and a subcutaneous introduction of calcitonin. Hypercalcemia was achieved by creating hypervitaminosis D<sub>3</sub>, the administration of calcium chloride, as well as a use of calcium chloride with underlying hypervitaminosis D<sub>3</sub>. Studies have shown that under the conditions of hypercalcemia cobalt chloride intoxication does not lead to significant changes in the volume of spontaneous diuresis and the main processes of uropoiesis, combined with underlying hypocalcemia it contributes to an increase of the volume of excreted urine 2 times, in these conditions the salt of cobalt increases the excretion of calcium and potassium and decreases natriuresis.

**Key words:** cobalt intoxication, hypocalcemia, hypercalcemia, renal function.

Institute of Biomedical Investigations of Vladikavkaz Scientific Center of RAS (Vladikavkaz, Russia)

Рецензент – проф. І.І. Заморський

Buk. Med. Herald. – 2012. – Vol. 16, № 3 (63), part 2. – P. 64-66

Надійшла до редакції 05.06.2012 року

УДК 612.82:612.017.2

Р.Є. Булик, І.І. Заморський, В.П. Пішак

## УЧАСТЬ ПЕПТИДІВ ШИШКОПОДІБНОЇ ЗАЛОЗИ У ЗАБЕЗПЕЧЕННІ ФУНКЦІЙ ФОТОПЕРІОДИЧНОЇ СИСТЕМИ ГОЛОВНОГО МОЗКУ ТА НИРОК (ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ І ВЛАСНІ ДОСЛІДЖЕННЯ)

Буковинський державний медичний університет, м. Чернівці, Україна

**Резюме.** В огляді представлені сучасні дані щодо участі пептидів шишкоподібної залози в забезпеченні функцій фотоперіодичної системи головного мозку. Наведено результати власних досліджень щодо впливу модифікацій фотоперіоду на стан гена ранньої функціональної активності *c-fos* у суб'ядрах паравентрикулярних ядер гіпоталамуса щурів у різні проміжки доби. Наводяться дані про роль ендокринного посередника

хроноритмів – шишкоподібної залози в регуляції функцій нірок. Розглянуто концепцію участі фотоперіоду, яка опосередкована дією гормонів шишкоподібної залози, в негайній адаптації організму до гострої гіпоксії.

**Ключові слова:** шишкоподібна залоза, фотоперіодична система, пептиди, *c-fos*, гіпоталамус, гостра гіпоксія.

**Вступ.** У шишкоподібній залозі (ШЗ) міститься велика кількість біологічно активних речовин як попередників, які зазнають впливу відповідних ферментів (N-ацетилтрансферази, гідроксиіндол-О-метилтрансферази (ГІОМТ) та ін.) і перетворюють їх у нейропептиди з різним механізмом дії [12, 21, 34]. У першу чергу, це стосується антигонадотропного ефекту. Так, у молодих тварин ШЗ затримує передчасне дозрівання гонад, а епіфізектомія чи стимуляція статевозрілих особин суттєво стимулює дочасну статево зрілість. Пептиди, які продукує ШЗ, здатні як підвищувати, так і гальмувати ендокринну активність репродуктивної системи [20, 26].

Наводяться відомості щодо активного впливу екстрактів ШЗ на виділення білка та гальмівного ефекту на вивільнення гонадолиберину. Це дозволяє розглядати епіфізарні поліпептиди як чинники, які модулюють функціональну активність гіпоталамічних нейросекреторних клітин [15, 27].

Білкові сполуки, виявлені в ШЗ, мають різну природу синтезу [2]. Одні з них екстрапінеально походження, але містяться в ШЗ, зокрема, в нервових аксонах, що забезпечує зв'язок цієї залози з різними відділами головного мозку (гіпоталамусом, гіпофізом, гіпокампом, лімбічною системою тощо) [23, 25].

Інші синтезуються поза ШЗ, але надходять до органа із загальної циркуляції шляхом активного захоплення. І, насамкінець, третя група пептидів, які синтезуються в самих пінеалоцитах [25, 29]. Це індоламіни та метоксиіндоли (мелатонін, аргінін-вазопресин, вазоактивний інтестинальний пептид, аргінін-вазотонин та ін.) які не тільки виділені з тканини ШЗ, але і синтезовані в лабораторних умовах (епіталамін, епіталон та ін.) [22]. Пріоритет у цьому належить проф. В.Х. Хавинсону (Санкт-Петербурзький інститут біорегуляції і геронтології ПЗВ РАМН) [7]. Зазначимо, що в ШЗ відбувається складний за характером синтез і виділення білковоподібних або пептидоподібних речовин, які вимагають подальшого біотестуван-

ня і дослідження імуноцитохімічними та генетичними методами [3, 5, 32].

Упродовж останнього десятиліття відбувається зміщення пріоритетів від вивчення пептидів ШЗ у механізмах генетичних основ старіння до з'ясування їх участі в забезпеченні хроноритмічної діяльності [28, 30, 33]. Так, аргументована точка зору щодо мелатоніну як лічильника внутрішнього годинника [1, 6]. Підвищення вироблення мелатоніну вночі зумовлено посиленням синтезом та виділенням симпатичними нервовими закінченнями у ШЗ і зростанням чутливості  $\beta$ -адренорецепторів на мембранах пінеалоцитів до норадреналіну в цей період доби [2, 25]. Отримано нові відомості щодо участі нейропептиду Y у симпатонейроэффекторних ділянках ШЗ [24]. Низькомолекулярні фракції з ШЗ істотно підвищують активність ГІОМТ – ключового ферменту біосинтезу мелатоніну. Дослідження ШЗ за допомогою електронно-мікроскопічної та нейрогістохімічної техніки показали залежність ультраструктури пінеалоцитів від рівня імунореактивного аргінін-вазотоніну (АВТ). Так, максимальний вміст АВТ в організмі відповідає найвищому об'єму гранулярного ендоплазматичного ретикулума, кількості ліпідних крапель та кількоподібних тілець у пінеалоцитах [21]. Ці зміни поєднувалися із серединою темного періоду доби, коли зростає рівень мелатоніну в організмі, збільшувалося число міхурців із щільним центром та синаптичних стрічок. Отримані результати підтверджують існування морфофункціональної циркадіанної залежності метаболізму індолів [8, 18]. Про причетність зорової системи до біорегуляції активності ферментів є свідчення того, що в осліплених тварин (пересікання зорового нерва) уведення вночі нейропептиду Y спричинило десятикратне зниження активності серотонін-N-ацетилтрансферази [31].

Навпаки, надмірне і тривале освітлення тварин у процесі розвитку затримує формування рецепторів глюкагону в адипоцитах та гепатоцитах.

При корекції епіталоном (0,5 мкг/кг маси тіла тварини) змін, спричинених світловим стресом, щільності мелатонінових рецепторів 1A в нейронах гіпокампа щурів вірогідної різниці щодо щільності досліджуваних рецепторів у тварин, яким не застосовували тетрапептиду, на тлі світлового стресу імуногістохімічно до 14.00 год не виявлено.

Порівнюючи з мелатоніном, в умовах постійного освітлення епіталоном (0,5 мкг/кг маси тіла) призводить до більшого пригнічення о 14.00 год та, навпаки, зростання о 02.00 год морфометричних показників дрібноклітинних нейронів суб'ядер паравентрикулярних ядер (ПВЯ) гіпоталамуса [22].

На відміну від мелатоніну, в умовах постійного освітлення епіталоном (0,5 мкг/кг маси тіла) не нормалізує добового ритму морфофункціональної активності латеральних великоклітинних суб'ядер паравентрикулярних ядер (лвПВЯ) гіпоталамуса, який залишається подібним до такого в щурів, яким моделювали гіпопінеалізм і не вводили пептиду. Крім того, тетрапептид призводить до істотного пригнічення морфометричного стану лвПВЯ о 14.00 год. Уночі дія препарату на тлі постійного освітлення викликала збільшення площі перерізу нейрона внаслідок зростання площі перерізу цитоплазми на  $7,7 \pm 0,65\%$  ( $r=0,61$ ). У добовому аспекті концентрація РНК у стресованих світлом щурів, яким вводили епіталоном, о 02.00 год зростала в ядрі – на  $13,5 \pm 1,10\%$ , в ядерці – на  $13,3 \pm 1,25\%$  та цитоплазмі – на  $19,0 \pm 1,28\%$  [4].

При проведенні експериментальної терапії мелатоніном у стресованих світлом тварин, в яких зразки відбирали вночі, концентрація білка c-Fos у структурах вірогідно вища стосовно щурів, яким вводили гормон за стандартного фотоперіоду та інтактних особин, однак у добовому аспекті слід відмітити істотне зниження параметра о 02.00 год. Застосування епіталоном на тлі постійного освітлення не викликало таких виражених змін, які проявлялися після їх корекції мелатоніном. Зокрема, вдень концентрація протеїну перебувала на рівні  $0,212 \pm 0,0022 O_{1\phi}$ , а вночі –  $0,174 \pm 0,0020 O_{1\phi}$ . У цій серії дослідження нами не виявлено і вірогідних відмінностей відносно інтактною групи щурів [23].

Ін'єкції мелатоніну (0,5 мг/кг маси) стресованим світлом тваринам віддзеркалилися на добовій динаміці індексу вмісту білка c-Fos у суб'ядрах лвПВЯ, здебільшого в умовах гіпофункції ШЗ. У цьому випадку о 14.00 год показник майже вдвічі перевищував дані експерименту на стресованих тваринах без уведення гормону, наближаючи його до норми. Крім того, він вірогідно вищий і порівняно з таким у зрізах, узятих о 02.00 год. При застосуванні тетрапептиду епіталоном (0,5 мкг/кг маси) спостерігали зростання досліджуваного індексу вдень відносно особин з епіфізарною гіпофункцією без проведення експериментальної терапії епіталоном. Уночі такого впливу на індекс вмісту білка в суб'ядрах лвПВЯ не зафіксовано [23].

Дослідження прооксидантно-антиоксидантної рівноваги в структурах переднього мозку показало, що мелатонін за гострої гіпоксії запобігав інтенсифікації ліпідної пероксидації, зменшував вміст малонового альдегіду та інших продуктів пероксидного окиснення ліпідів, особливо помітно за умов постійного світла, одночасно збільшував вміст ендogenous антиоксиданта відновленого глутатіону [9, 13, 14]. При цьому найвищі рівні відновленого глутатіону та найнижчі – малонового альдегіду зареєстровані за постійної темряви [16]. Одночасно мелатонін запобігав інактивації антиоксидантних ферментів, посилюючи активність глутатіонпероксидази за звичайних умов та за постійного освітлення, а в постійній темряві активність ферменту залишалась на високих рівнях. Аналогічно мелатонін підвищував активність глутатіонредуктази і глюкозо-6-фосфатдегідрогенази. Однак інтенсивність білкової пероксидації під дією мелатоніну в корі великих півкуль зменшувалася тільки за звичайного освітлення, а за постійного світла залишалася високою і дещо зростала за постійної темряви [10, 11]. При цьому в гіпокампі вміст продуктів окиснювальної модифікації білків навіть збільшувався за звичайного освітлення, але не змінювався при постійному світлі і зменшувався в темряві [9, 17]. Отже, мелатонін як у нормоксичних, так і в гіпоксичних тварин, зменшував інтенсивність пероксидного окиснення ліпідів та посилював активність антиоксидантних систем, у першу чергу за рахунок ферментів глутатіонової системи, що підтверджує його високі антирадикальні протекторні властивості [16, 33]. Особливо помітно він зменшував інтенсивність ліпідної пероксидації при постійному освітленні. Хоча при цьому мелатонін не завжди ефективно захищав білкові молекули, іноді навіть посилював інтенсивність окиснювальної модифікації білків нейронів, що можна пояснити зміною активності серотонінергічної системи головного мозку під впливом мелатоніну. Останнє припущення підтверджує зареєстрований нами факт зменшення вмісту серотоніну після уведення мелатоніну у фронтальній ділянці кори [16].

Таким чином, мелатонін є тим гормоном організму, що зменшує пошкодження клітин за гострої гіпоксії, володіє різноспрямованою нейропротекторною дією і антиоксидантним ефектом як знешкоджувач вільних радикалів і активатор систем антиоксидантного захисту, і як модулятор нейроендокринної активності і регулятор метаболічних процесів.

Отже, вагома участь ШЗ у механізмах адаптації та збереження добового динамічного стереотипу очевидна. До низки органів, які забезпечують підтримання гомеостазу внутрішнього середовища, належать і нирки. Структура біоритмів ренальних функцій віддзеркалює етапи розвитку патологічного процесу в нирках. Чим сильніше виражений патологічний процес, тим більше спостерігаються перебудови хроноритмів. Прове-

деними дослідженнями встановлено, що ШЗ у щурів контролює добовий ритм діурезу й іонорегулювальної функції нирок. Світлові подразники, як екзогенні чинники у формуванні добового ритму діяльності нирок, опосередковуються і через ШЗ. Після пінеалектомії розвивається десинхроноз діуретичної реакції й іонорегулювальної функції нирок, що проявляється зменшенням амплітуди коливань, зміщенням ритму сечовиділення і калійурезу з нічного на денний період [19]. Видалення ШЗ характеризується вираженим калійурезом, помірною гіпокаліємією, а також компенсованим ацидозом, що супроводжується зменшенням виведення вільних іонів водню та іонів амонію. Уведення пінеалектомованим тваринам екзогенного серотоніну призводить до зниження гломерулярної фільтрації, інтенсифікації реабсорбції води і об'єму реабсорбції іонів натрію, зменшення екскреції іонів натрію з сечею, що свідчить про прямі ефекти іонів натрію в діяльності нирок. У щурів із видаленою ШЗ введення мелатоніну викликає гіпернатріємію, у ранні терміни після операції підвищує екскрецію іонів натрію і фільтраційний заряд цих іонів, зменшує їх реабсорбцію переважно в проксимальному і меншою мірою в дистальному відділах нефрону, знижує виділення іонів калію із сечею, що свідчить про пригнічувальні ефекти мелатоніну на калійурез [19].

#### Висновок

Сукупність отриманих даних дозволила сформулювати концепцію участі фотоперіоду, яка опосередкована дією гормонів шишкоподібної залози, в негайній адаптації організму до гострої гіпоксії [16]:

1) тривалість фотоперіоду (попередня і поточна) істотно і часто протилежно змінює адаптаційну спроможність організму;

2) одне з важливих місць у всій системі антигіпоксичного (а також антистресового) захисту організму займає шишкоподібна залоза, яка, залежно від попередніх і поточних впливів навколишнього середовища та конкретного стану організму, справляє модульовальний вплив на різні рівні стресреалізуючих і стреслімітувальних систем;

3) реалізація антигіпоксичного захисту шишкоподібної залози здійснюється за участю гормонів індольної і пептидної природи, дія яких подібна, але не тотожна;

4) індольний гормон шишкоподібної залози мелатонін має більш виражений, ніж пептидні гормони, модуляторний вплив на стреслімітувальні, зокрема серотонінергічну і аденозинергічну, і частково, стресреалізуючі (глутаматергічну, гіпоталамо-гіпофізарно-адренкортикотропну) системи головного мозку;

5) пептидні гормони шишкоподібної залози володіють суттєвими метаболічними впливами, що дозволяє пінеальним пептидам краще, ніж мелатоніну, протидіяти вільнорадикальній інактивації ферментів та пероксидному зруйнуванню білків.

**Перспективи подальших досліджень.** У подальшому планується продовжувати дослідження місця і ролі шишкоподібної залози, а також інших структур фотоперіодичної системи головного мозку в реалізації реакцій організму на зовнішні подразники.

#### Література

1. Анисимов В.Н. Мелатонин: перспективы применения для профилактики рака и преждевременного старения / В.Н. Анисимов // Вестн. восстановит. мед. – 2007. – № 1 (19). – С. 4-7.
2. Бондаренко Л.А. Влияние постоянного освещения на суточный ритм мелатонина и структуру пинеальной железы у кроликов / Л.А. Бондаренко, Г.И. Губина-Вакулик, Н.Н. Сотник // Пробл. эндокрин. патол. – 2005. – № 4. – С. 38-45
3. Булик Р.С. Влияние эпиталону на субмикроскопичні зміни пінеалцитів при тривалому освітленні / Р.С. Булик // Укр. морфол. альманах. – 2008. – Т. 6, № 1. – С. 57-60.
4. Булик Р.С. Активність гена „надранньої відповіді” *c-fos* у суб'ядрах паравентрикулярного ядра гіпоталамуса за зміненої тривалості циклу світло-темрява / Р.С. Булик // Клін. та експерим. патол. – 2009. – Т. 8, № 1. – С. 9-15.
5. Булик Р.С. Молекулярно-генетичні маркери циркадіанних ритмів за фізіологічних умов (огляд літератури та власні дослідження) / Р.С. Булик, В.П. Пішак // Бук. мед. вісник. – 2010. – Т. 14, № 2 (54). – С. 12-19.
6. Булик Р.С. Супрахізматичні ядра гіпоталамуса – провідні ендogenousні осцилятори / Р.С. Булик, В.П. Пішак // Патологія. – 2011. – Т. 8, № 2. – С. 7-14.
7. Влияние пептидного препарата эпиталамина на суточный ритм мелатонинообразующей функции эпифиза у людей пожилого возраста / О. Коркушко, В. Хавинсон, В. Шатило, Л. Магдич // Бюлл. эксперим. биол. и мед. – 2004. – Т. 137, № 4. – С. 441-443.
8. Герасимов А.В. Функциональная морфология нейронов супрахизматических ядер крыс после комбинированного воздействия рентгеновского излучения и света // Радиц. биол. – 2003. – Т. 43, № 4. – С. 389-395.
9. Заморский И.И. Влияние мелатонина на содержание циклических нуклеотидов и интенсивность ПОЛ в гипокампе и габенуле головного мозга крыс при острой гипоксии / И.И. Заморский, В.П. Пишак // Бюлл. эксперим. биол. и мед. – 2000. – Т. 130, № 8. – С. 168-171.
10. Заморский И.И. Латеральное ядро перегородки мозга: морфологическая и функциональная организация, роль в формировании хроноритмов / И.И. Заморский, В.Ф. Мыслицкий, В.П. Пишак // Успехи физиол. наук. – 1998. – Т. 29, № 2. – С. 68-87.
11. Заморский И.И. Роль неадренергической регуляции в реакции шишковидного тела крыс на острую гипоксию и введение эпиталамина /

- И.И. Заморский, В.П. Пишак // Вопр. мед. химии. – 2000. – Т. 46, вып. 1. – С. 28-35.
12. Заморский И.И. Функциональная организация фотопериодической системы мозга / И.И. Заморский, В.П. Пишак // Успехи физиол. наук. – 2003. – Т. 34, № 4. – С. 37-53.
13. Заморський І.І. Вплив мелатоніну за гострої гіпоксії на активність  $\text{Na}^+$ ,  $\text{K}^+$ -аденозинтрифосфатази в попередньому мозку щурів на фоні різної довжини фотоперіоду / І.І. Заморський // Укр. мед. альманах. – 2003. – Т. 6, № 1. – С. 27-29.
14. Заморський І.І. Інтенсивність перекисного окиснення ліпідів у дискретних структурах переднього мозку щурів при уведенні мелатоніну і епіталаміну на фоні гострої гіпоксії / І.І. Заморський // Мед. хімія. – 2003. – Т. 5, № 1. – С. 28-31.
15. Заморський І.І. Особливості антиоксидантної дії мелатоніну в передньому мозку щурів за гострої гіпоксії / І.І. Заморський, І.Ю. Сопова, Н.Д. Філіпець // Бук. мед. вісник. – 2002. – Т. 6, № 3-4. – С. 155-158.
16. Заморський І.І. Фотоперіодичний компонент механізмів адаптації до гострої гіпоксії: автореф. дис. на здоб. наук. ступ. докт. мед. наук: спец. 14.03.04 / І.І. Заморський. – К., 2000. – 35 с.
17. Заморський І.І. Вплив гіпоксії на прооксидантно-антиоксидантну рівновагу в структурах фотоперіодичної системи мозку / І.І. Заморський, В.П. Пишак, Р.Є. Булик // Проблемы достижения и перспективы развития медико-биологических наук и практического здравоохранения / Тр. Крымск. гос. мед. ун-та им. С.И.Георгиевского. – 2006. – Т. 142, ч. III. – С. 45-47.
18. Перцов С.С. Роль супрахиазматического ядра гипоталамуса в реализации эффектов мелатонина на тимус, надпочечники и селезенку крыс // Бюлл. эксперим. биол. и мед. – 2006. – Т. 141, № 4. – С. 364-367.
19. Пишак В.П. Функциональные связи эпифиза и почек у позвоночных: автореф. дис. на стиск. науч. степ. докт. мед. наук / В.П. Пишак. – К., 1985. – 32 с.
20. Пішак В.П. Механізми участі шишкоподібної залози в забезпеченні циркадіанної ритмічності фізіологічних функцій / В.П. Пішак, Р.Є. Булик // Бук. мед. вісник. – 2006. – Т. 10, № 4. – С. 5-8.
21. Пішак В. П. Шишкоподібне тіло: місце і роль у хроноритмологічній організації фізіологічних функцій / В.П. Пішак // Бук. мед. вісник. – 2002. – Т. 6, № 3-4. – С. 4-6.
22. Пішак В.П. Центральні механізми циркадіанних ритмів ссавців / В.П.Пішак, Р.Є. Булик. – Чернівці: Медуніверситет, 2009. – 320 с.
23. Пішак В.П. Шишкоподібна залоза – головний ендокринний організатор білядобового періодизму / В.П. Пішак, Р.Є. Булик / Інтегративна антропологія. – 2011. – № 2 (18). – С. 32-36.
24. Характеристика ефектів мелатоніну й епіталамону на стан гена ранньої функціональної активності *c-fos* у медіальних дрібноклітинних суб'ядрах паравентрикулярних ядер гіпоталамуса стресованих світлом щурів / В.П. Пішак, Р.Є. Булик, А.В. Абрамов [та ін.] // Морфологія. – 2011. – Т. V, № 2. – С. 32-38.
25. Шишкоподібна залоза: патоморфологія, патологічна фізіологія, фармакологія / В.П. Пішак, Р.Є. Булик, І.І.Заморський, С.С.Ткачук. – Чернівці, 2012. – 264 с.
26. Advances in interactions between gluco-corticoid hormones and circadian gene expression / Y. H.Ni, T.Wu, L. Wang [et al.] // Yi Chuan. – 2008. – Vol. 30, № 2. – P. 135-141.
27. Alamilla J. Glutamate and GABA neurotransmission from the paraventricular thalamus to the suprachiasmatic nuclei in the rat / J. Alamilla, R.Aguilar-Roblero // J. Biol. Rhythms. – 2010. – Vol. 25, № 1. – P. 28-36.
28. Chen W.Y. The endogenous circadian rhythm of suprachiasmatic nucleus and effects of light, glutamate and nitric oxide on its circadian rhythm / W.Y. Chen, S.Y. Liu // Sheng Li Ke Xue Jin Zhan. – 2010. – Vol. 2. – P. 161-164.
29. Circadian difference in firing rate of isolated rat suprachiasmatic nucleus neurons / N.I. Kononenko, M.C. Kuehl-Kovarik, K.M. Partin [et al.] // Neurosci. Lett. – 2008. – Vol. 436, № 3. – P. 314-316.
30. Decker M.J. Paradoxical sleep suppresses immediate early gene expression in the rodent suprachiasmatic nuclei / M.J. Decker, D.B. Rye, S.Y. Lee // Front. Neurol. – 2010. – Vol. 22, № 1. – P. 122.
31. Man P.S. Rhythmic expression of an *egr-1* transgene in rats distinguishes two populations of photoreceptor cells in the retinal outer nuclear layer / P.S. Man, T. Evans, D.A. Carter // Mol. Vis. – 2008. Vol. 20, № 14. – P. 1176-1186.
32. Novbkovb M. Restricted feeding regime affects clock gene expression profiles in the suprachiasmatic nucleus of rats exposed to constant light / M. Novbkovb, L. Polidarovb, M. Slbdek // Neuroscience. – 2011. – Vol. 197. – P. 65-71.
33. Reiter R.J. The photoperiod, circadian regulation and chronodisruption; the suprachiasmatic nuclei and the pineal and gut melatonin / R.J. Reiter, S. Rosales-Corral, A. Coto-Montes // J. Physiol. Pharmacol. – 2011. – Vol. 62, № 3. – P. 269-274.
34. Schwartz W.J. Circadian rhythms: a tale of two nuclei / W.J. Schwartz // Curr. Biol. – 2009. – Vol. 19, № 11. – P. 460-462.
35. Yamakawa G.R. Phenotype and function of raphe projections to the suprachiasmatic nucleus / G.R. Yamakawa, M.C. Antle // Eur. J. Neurosci. – 2010. – Vol. 31, № 11. – P. 1974-1983.

## УЧАСТИЕ ПЕПТИДОВ ШИШКОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ В ОБЕСПЕЧЕНИИ ФУНКЦИЙ ФОТОПЕРИОДИЧЕСКОЙ СИСТЕМЫ ГОЛОВНОГО МОЗГА И ПОЧЕК (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ И СОБСТВЕННЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ)

*Р.Е. Булык, И.И. Заморский, В.П. Пишак*

**Резюме.** В обзоре литературы представлены современные данные, касающиеся участия пептидов шишковидной железы в обеспечении функций фотопериодической системы головного мозга. Приведены результаты собственных исследований относительно влияния модификаций фотопериода на состояние гена ранней функциональной активности *c-fos* в субъядрах паравентрикулярных ядер гипоталамуса крыс в разные периоды суток. Приведены данные о роли эндокринного посредника хроноритмов – шишковидной железы в регуляции функций почек. Рассмотрена концепция участия фотопериода, опосредованная действием гормонов шишковидной железы, в немедленной адаптации организма к острой гипоксии.

**Ключевые слова:** шишковидная железа, фотопериодическая система, пептиды, *c-fos*, гипоталамус, острая гипоксия.

## PARTICIPATION OF PINEAL GLAND PEPTIDES IN PROVIDING THE FUNCTIONS OF THE PHOTOPERIODIC SYSTEM OF THE BRAIN AND KIDNEYS (REVIEW OF LITERATURE AND OWN RESEARCHES)

*R.Ye. Bulyk, I.I. Zamorskii, V.P. Pishak*

**Abstract.** Modern data are presented in the review of literature, pertaining to a participation of pineal gland peptides in providing the functions of the photoperiodic system of the brain. The authors have presented the results of their own studies pertaining to the influence of photoperiodic modifications on the state of the gene of an early functional activity *c-fos* in the subnuclei of the paraventricular nuclei of the rat hypothalamus during different periods of the circadian period. Findings, concerning the role of the endocrine mediator of chronorhythms – the pineal gland in the regulation of the physiological functions of the kidneys, are presented. The conception of a photoperiodic participation mediated by the action of pineal gland hormones is considered, in an immediate adaptation of an organism to acute hypoxia.

**Key words:** pineal gland, photoperiodic system, peptides, *c-fos*, hypothalamus, acute hypoxia.

Bukovinian State Medical University (Chernivtsi, Ukraine)

Рецензент – проф. Ю.Є. Роговий

Buk. Med. Herald. – 2012. – Vol. 16, № 3 (63), part 2. – P. 67-71

Надійшла до редакції 30.08.2012 року

© Р.Е. Булык, И.И. Заморский, В.П. Пишак, 2012

УДК 616.61-099:546.4/.5

*Л.І. Власик, Н.Й. Андрійчук*

## ДО ПИТАННЯ ОЦІНКИ НЕФРОТОКСИЧНОСТІ НАНОЧАСТИНОК ТА НАНОМАТЕРІАЛІВ

Буковинський державний медичний університет, м. Чернівці, Україна  
Інститут екології та токсикології ім. Л.І. Медведя, м. Київ, Україна

**Резюме.** У роботі наведено приклади нефротоксичної дії наночастинок (НЧ) металів. Зроблено висновок про необхідність розроблення сучасних підходів до оцінки НЧ та накопичення бази експериментальних

даних їх нефротоксичності як важливої складової оцінки ризику нових нанорозмірних матеріалів та речовин.

**Ключові слова:** нефротоксичність, наночастинки, оцінка ризику.

**Вступ.** За останні 25 років вплив наночастинок (НЧ) на здоров'я населення невпинно зростає внаслідок швидкого впровадження в народне господарство понад 2000 різновидностей наноматеріалів. На жаль, дуже часто дослідження їх безпечності відстає в часі. Крім того, традиційні підходи до оцінки токсичності хімічних речовин виявилися недостатніми для вивчення токсикантів у нанофазі. Наночастинки й наноматеріали володі-

ють комплексом фізико-хімічних властивостей та біологічною дією, які часто радикально відрізняються від властивостей тієї ж речовини у формі суцільних фаз або макроскопічних дисперсій і визначається законами квантової фізики. Розмір частинок та площа їх поверхні можуть мати більше значення, ніж масова концентрація при встановленні залежності «доза-ефект». Показано, що НЧ здатні проникати в клітини, долаючи будь-які ба-

© Л.І. Власик, Н.Й. Андрійчук, 2012

р'ери (гематоенцефалічний, плацентарний) та вибірково накопичуються в різних типах клітин і клітинних структурах. Наночастинкам притаманний трансцитоз через епітеліальні та ендотеліальні клітини, вони розповсюджуються по ходу дендритів і аксонів нервів, циркулюють у кровоносних і лімфатичних судинах, мають тропність до окремих тканин. Особливо токсичними є нерозчинні у воді НЧ розміром до 20 нм.

Оцінка нефротоксичності таких речовин та матеріалів може виявити їх відомі, а також нові біологічні властивості, що дуже важливо для вивчення ризику для здоров'я.

**Мета дослідження.** Проаналізувати дані про наявність нефротоксичної дії відомих НЧ металів, які впроваджені в народне господарство.

**Результати дослідження та їх обговорення.** Так, пероральне уведення НЧ міді викликає розвиток метаболічного алкалозу, дегенеративні зміни в нирках (ознаки гломерулонефриту). При експозиції НЧ міді в розчині гідроксиполіметилцелюлози перорально у щурів спостерігали загибель клітин проксимальних канальців, гломерулонефроз, масивний некробіоз, підвищення рівня сечовини та креатиніну крові.

Токсичні ефекти НЧ срібла викликають особливе занепокоєння, оскільки ці НЧ понад 10 років застосовуються в медицині з бактерицидною метою в кісткових імплантатах, перев'язувальних та інших матеріалах. При цьому НЧ срібла володіли здатністю осідати в нирках. При інгаляційному та пероральному надходженні виявлено статевозалежне накопичення наносрібла в нирках (у самок концентрація в 3-4 рази вища).

Пероральне однократне уведення НЧ TiO<sub>2</sub> розміром 25 і 80 нм характеризувалося більш виразною нефротоксичністю та інтенсивним проникненням у нирки порівнянно з дисперсними частинками.

У результаті внутрішньовенного уведення НЧ золота розміром 10, 20 і 50 нм щурам при гістологічному дослідженні нирок спостерігали деформації в кірковій речовині, більш виражені пошкодження проксимальних звивистих канальців порівняно з дистальними, а також цитоплазматичну дегенерацію та нуклеарну деструкцію ренальних клітин. Причому найменші НЧ викликали помітніші токсичні ефекти.

### Висновок

Таким чином, розроблення сучасних підходів до оцінки наночастинок та накопичення бази

експериментальних даних їх нефротоксичності є важливою складовою оцінки ризику нових нанорозмірних матеріалів та речовин.

**Перспективи подальших досліджень.** Оцінка нефротоксичності відомих наноматеріалів та НЧ, а також удосконалення методичних підходів до оцінки їх токсичної дії.

### Література

1. До проблеми регламентації наноматеріалів / О.В. Демецька, О.Б. Леоненко, Т.Ю. Ткаченко [та ін.] // Сучасні проблеми токсикології. – 2012. – № 1. – С. 52-56.
2. Наноматеріали: стан та перспективи наукових досліджень у морфології / О.О. Савенкова, В.Ф. Шаторна, І.С. Чекман [та ін.] // Вісн. ЛНУ ім. Т. Шевченка. – 2011. – № 18 (229). – С. 151-158.
3. Проданчук Н.Г. Нанотоксикология: состояние и перспективы исследований / Н.Г. Проданчук, Г.М. Балан // Современные проблемы токсикологии. – 2009. – № 3-4. – С. 4-20.
4. Abdelhalim M.A. Renal tissue alterations were size-dependent with smaller ones induced more effects and related with time exposure of gold nanoparticles / M.A. Abdelhalim, B.M. Jarrar // Lipids Health Dis. – 2011. – Vol. 21. – P. 163-170.
5. Acute toxicological effects of copper nanoparticles in vivo / Zhen Chena, Huan Menga, Gengmei Xing [et al.] // Toxicology Letters. – 2006. – № 163. – P. 109-120.
6. Kim J.S. In vivo Genotoxicity of Silver Nanoparticles after 90-day Silver Nanoparticle Inhalation Exposure / J.S. Kim, J.H. Sung, J.H. Ji // Safety and Health at Work. – 2011. – Vol. 2. – P. 34-38.
7. Metal-based nanoparticles and their toxicity assessment / A.M. Schrand, M.F. Rahman, S.M. Hussain [et al.] // Wires Nanomedicine and Nanobiotechnology. – 2010. – Vol. 2. – P. 544-568.
8. Subchronic inhalation toxicity of silver nanoparticles / J.H. Jung, J.H. Ji, J. D. Park [et al.] // Toxicological Science. – 2009. – Vol. 108 (2). – P. 452-461.
9. Subchronic oral toxicity of silver nanoparticles / Y.S. Kim, M.Y. Song, J.D. Park [et al.] // Particle and Fibre Toxicology. – 2010. – Vol. 7 (20). – P. 1-12.

## К ВОПРОСУ ОЦЕНКИ НЕФРОТОКСИЧНОСТИ НАНОЧАСТИЦ И НАНОМАТЕРИАЛОВ

*Л.И. Власык, Н.Й. Андрийчук*

**Резюме.** В работе приведены примеры нефротоксического действия наночастиц металлов. Сделаны выводы о необходимости разработки современных подходов к оценке наночастиц и накопления базы экспериментальных данных их нефротоксичности как важного компонента оценки риска новых наноразмерных материалов и веществ.

**Ключевые слова:** нефротоксичность, наночастицы, оценка риска.



TO THE PROBLEM OF AN ASSESSMENT OF NEPHROTOXICITY  
OF NANOPARTICLES AND NANOMATERIALS

L.I. Vlasyk, N.Y. Andriychuk

**Abstract.** Examples of nephrotoxicity of metal nanoparticles (NP) are dealt with in the paper. It has been concluded to the effect of a necessity of elaborating modern approaches to an assessment of NPs and an accumulation of experimental data base of their nephrotoxicity, as an important component of a risk assessment of new nanodimensional materials and substances.

**Key words:** nephrotoxicity, nanoparticles, risk assessment.

Bukovinian State Medical University (Chernivtsi, Ukraine),  
L.I. Medved Institute of Ecohygiene and Toxicology (Kyiv, Ukraine)

Рецензент – проф. Р.Б. Косуба

Buk. Med. Herald. – 2012. – Vol. 16, № 3 (63), part 2. – P. 71-73

Надійшла до редакції 22.08.2012 року

© Л.І. Власик, Н.Й. Андрійчук, 2012

УДК 547.466:546.221:612.13:591.5

Н.І. Волощук

СУДИННІ МЕХАНІЗМИ ФОРМУВАННЯ ГЕНДЕРНИХ ВІДМІННОСТЕЙ  
НЕФРОТОКСИЧНОСТІ ДИКЛОФЕНАКУ У ЩУРІВ

Вінницький національний медичний університет ім. М.І. Пирогова, Україна

**Резюме.** У дослідженні *in vivo* показано переважання активності ферментів-продуцентів вазодилатуючих молекул (простагландин Н-синтази, NO-синтази, цистатіонін-γ-ліази) у нирках самок щурів. У досліджах *in vitro* встановлено, що ізольовані фрагменти ниркової артерії самок більш виразно реагували на H<sub>2</sub>S-індуковану релаксацію, ніж самців. Уведення диклофе-

наку знижувало активність досліджуваних ензимів та зменшувало вазорелаксуючу дію H<sub>2</sub>S у тварин обох статей, більшою мірою у самців.

**Ключові слова:** гендерні відмінності, диклофенак, простагландин-Н-синтаза, NO-синтаза, цистатіонін-γ-ліаза.

**Вступ.** Порушення функції нирок за умов застосування нестероїдних протизапальних засобів (НПЗЗ) є одним із факторів, які не тільки зменшують ефективність лікування та інколи вимагають відміни цих препаратів, але і можуть призводити до серйозних порушень роботи видільних органів [1, 9]. У механізмах розвитку нефротоксичності НПЗЗ найбільш важливу роль відіграють розлади мікроциркуляції, зокрема, дисбаланс у системі продукції простагландинів (P<sub>g</sub>I<sub>2</sub>, P<sub>g</sub>F<sub>2α</sub>), вільних радикалів кисню, нітроген монооксиду, а також, як було нещодавно встановлено, гідроген сульфід (H<sub>2</sub>S) [8]. У наших попередніх дослідженнях було встановлено існування гендерних відмінностей у порушеннях клубочкового та каналцевого апарату нирок за умов уведення НПЗЗ із переважанням нефротоксичності у тварин чоловічої статі, а також показано, що естрогени підвищують, а тестостерон – навпаки, знижує здатність організмів самців і самок «опиратись» пошкодуючій дії НПЗЗ та інших токсикантів [2].

**Мета дослідження.** Дослідити судинний компонент у механізмах розвитку гендерних відмінностей нефротоксичності НПЗЗ шляхом дослідження активності ферментів-продуцентів

простагландинів, нітроген монооксиду та гідроген сульфід у нирках щурів обох статей за умов впливу диклофенаку, а також оцінити патерн статевих відмінностей вазорелаксуючої дії H<sub>2</sub>S щодо ниркової артерії щурів і модуляцію його під впливом досліджуваного НПЗЗ.

**Матеріал і методи.** Досліди виконані на 84 самках та самцях щурів обох статей, згідно з біоетичними нормами. У дослідженнях *in vivo* щурів дослідної групи вводили диклофенак натрію («Вольтарен», Novartis), 10 мг/кг внутрішньошлунково 1 раз на добу, 7 днів. Контрольні тварини отримували еквівалентну кількість розчинника за аналогічних режимів уведення. Продукцію простагландинів у гомогенатах нирок щурів нирках оцінювали на основі визначення сумарної активності простагландин-Н-синтази (P<sub>g</sub>H-синтази) спектрофотометричним методом за накопиченням окисненої форми донору електронів адреналіну [4]. Дослідження продукції ферменту, який продукує іншу вазоактивну речовину – оксид азоту в нирках щурів різної статі, проводили за методикою [3], яка дозволяє оцінити сумарну активність NO-синтаз (eNOS та iNOS) за кількістю утвореного нітрит-аніона (NO<sub>2</sub><sup>-</sup>). Вміст H<sub>2</sub>S у сироватці крові визначали спектрофотометричним методом, заснованим на утво-

ренні тіоніну в реакції між сульфід-аніоном та пара-фенілендіаміном гідрохлориду в кислому середовищі за наявності іонів заліза (III). Активність цистатіонін- $\gamma$ -ліази (ЦГЛ) оцінювали за приростом сульфід-аніона, вміст якого визначали за реакцією з N,N-диметил-пара-фенілендіаміном [5]. У досліджах *in vitro* тензометрично реєстрували скорочувальну активність ізольованих фрагментів ниркової артерії самців та самок щурів, його зміни за умов передінкубації з диклофенаком за допомогою аналогово-цифрового перетворювача National Instruments USB-6008/6009, з'єданого з персональним комп'ютером. Статистичну обробку отриманих результатів проводили в пакеті «STATISTICA 5.5» (належить ЦНІТ ВНМУ ім. М.І. Пирогова, ліцензійний № АХХR910A374605FA). Обчислювали середнє арифметичне значення (M) і стандартну похибку (m), оцінювали вірогідність відмінностей середніх величин (P) із використанням t-критерію Стьюдента. Вірогідною вважалася різниця за  $p < 0,05$ .

#### Результати дослідження та їх обговорення.

Отримані результати показали існування гендерних відмінностей активності ферментів-продуктів вазоактивних молекул у нирках інтактних щурів. Так, нами виявлено переважання сумарної активності P<sub>g</sub>H-синтази та NO-синтази в особин жіночої статі на 28,7 та 35,6 %, ніж у чоловічої (табл. 1). За умов уведення диклофенаку, активність цих ферментів статистично достовірно знижувалась як у самок, так і в самців досліджуваних тварин, однак більш істотне падіння активності зафіксовано в самців. Так, активність P<sub>g</sub>H-синтази зменшувалась на 29,6 % у самців

проти 19,9 % – у самок, а NO-синтази – на 27,2 % проти 23,9 % у самок, відповідно. Отримані результати зіставляються з отриманими нами раніше даними про переважання екскреції нітратів та нітритів та статеву різницю в активності в нирках ферментів-продуктів активних форм кисню з переважанням перших у осіб жіночої статі, а других – у чоловічої, та поглиблення цих відмінностей за умов дії НПЗЗ [2].

Надалі ми встановили, що самки щурів істотно відрізняються від самців за вмістом ще одного потужного вазодилатора – гідроген сульфід у сироватці крові та активністю основного ферменту-продукта H<sub>2</sub>S – ЦГЛ у гомогенаті нирок самців і самок щурів (табл. 2). При цьому концентрація H<sub>2</sub>S та активність ЦГЛ у самок перевищувала таку в самців на 19,1 та 30,4 %, відповідно. При уведенні диклофенаку вміст H<sub>2</sub>S та активність ЦГЛ у самців і самок знижувались, проте встановлені нами статеві відмінності не лише зберігались, але і дещо поглиблювались (табл. 2).

У дослідженнях *in vitro* нами також показано, що кільцеві фрагменти ниркової артерії самок щурів, передскорочені фенілефрином, мають більшу чутливість до вазорелаксуючої дії гідроген сульфід, порівняно із самцями. Диклофенак викликав зменшення H<sub>2</sub>S-індукованої релаксації стінок досліджуваної судини в особин обох статей, причому його дія була більш виразною саме в самців (рис. 1). При порівнянні ефективних концентрацій (EC<sub>50</sub>) гідроген сульфід для ниркової артерії у тварин різної статі показало, що цей параметр у самців-щурів становив 58,27±4,12 мМ, натомість у самок він був в 1,25 раза меншим, що

Таблиця 1

#### Вплив диклофенаку на сумарну активність P<sub>g</sub>H-синтази та NO-синтази в нирках у самців і самок щурів (M±m)

Групи щурів	Сумарна активність P <sub>g</sub> H-синтази (нмоль/хв на 1мг білка)		Сумарна активність NO-синтази (пмоль/хв на 1мг білка)	
	Самці	Самки	Самці	Самки
Контроль (n=7)	3,98±0,20*	5,56±0,21	7,21±0,28*	9,86±0,94
Диклофенак (n=10)	2,8±0,14*#	4,45±0,12#	5,25±0,25*#	7,7±0,44#

Примітка. 1.\* – статистично вірогідні відмінності між самцями та самками; 2. # – статистично вірогідні відмінності відносно контролю у тварин відповідної статі; P<sub>g</sub> – простагландин

Таблиця 2

#### Вплив диклофенаку на вміст гідроген сульфід у сироватці крові та активність цистатіонін- $\gamma$ -ліази в нирках самців та самок щурів (M±m, n=10)

Групи щурів	Вміст гідроген сульфід у сироватці крові (мкмоль/л)		Активність цистатіонін- $\gamma$ -ліази в нирках щурів (нмоль/хв на 1мг білка)	
	Самці	Самки	Самці	Самки
Контроль	73,9±3,12*	86,9±4,99	1,38±0,08*	1,78±0,17
Диклофенак	56,2±6,60*#	76,6±4,34	0,99±0,08*#	1,40±0,05#

Примітка. 1.\* – статистично вірогідні відмінності між самцями та самками; 2. # – статистично вірогідні відмінності відносно контролю у тварин відповідної статі

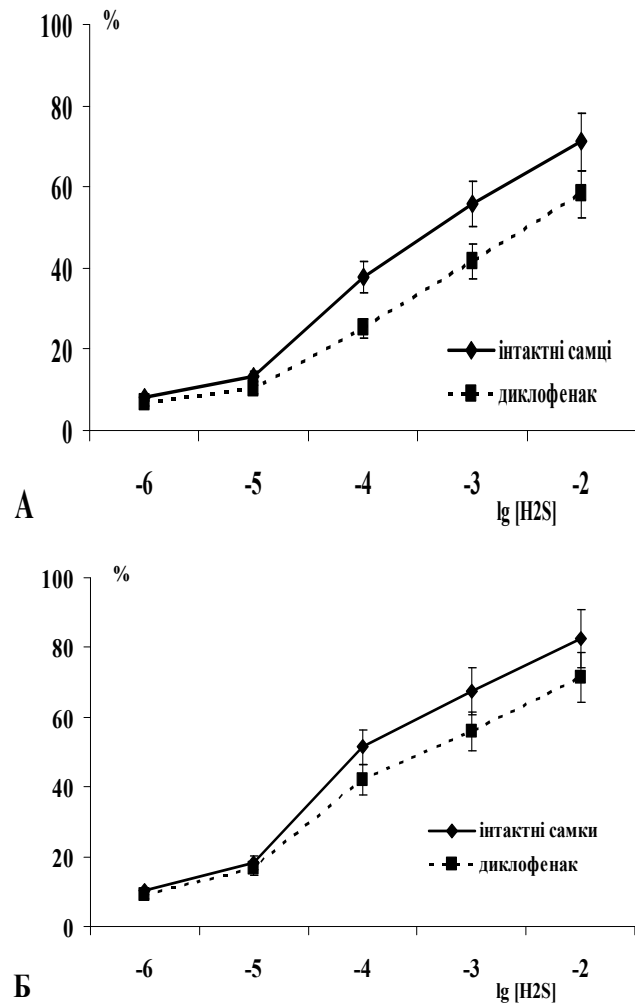


Рис. 1. Дозозалежність  $H_2S$ -стимульованого розслаблення кільцевих фрагментів ниркової артерії самців (А) і самок (Б) щурів під дією диклофенаку натрію

Примітка. По осі абсцис – десятковий логарифм концентрації  $H_2S$  (М) у суперфузійному розчині, по осі ординат – нормована інтенсивність розслаблення кільцевих фрагментів досліджуваних судин під впливом зростаючих концентрацій  $H_2S$ . За 100% прийнятий рівень  $H_2S$ -стимульованого розслаблення досліджуваних кільцевих фрагментів судин, який по амплітуді відповідає максимальному значенню фенілефрин-індукованого передскорочення. Наведені усереднені дані 5 дослідів і значення похибок середнього

свідчить про більшу чутливість досліджуваних судин релаксуючої дії  $H_2S$  саме тварин жіночої статі. Попередня інкубація фрагментів ниркової судини з диклофенаком у самців призводила до підвищення показників  $EC_{50}$   $H_2S$ , у середньому на 19,8 %, тоді як у самок це зростання було вірогідно меншим і становило в середньому лише 12,0 %.

Таким чином, ми отримали докази того, що в основі меншої схильності особин жіночої статі до нефротоксичного впливу НПЗЗ лежить судинний фактор, а саме – більша продукція в нирках тварин цієї статі вазодилатуючих та менша – вазоконстрикторних молекул, порівняно із самцями. Причиною існування виявлених нами статевих відмінностей є причетність гонадальних гормонів до регуляції експресії чи модуляції активності ензимів, залучених до утворення вазоактивних молекул [7]. Вплив диклофенаку натрію на систему продукції цих месенджерів, на нашу думку, може зумовлюватися впливом на експресію

генів, причетних до синтезу простагландинів, NO та  $H_2S$ -продукуючих ферментів та підвищенням продукції активних форм кисню, що було нами показано раніше [2]. Таке посилення синтезу супероксидного аніон-радикала та інших кисневих дериватів під впливом диклофенаку натрію може індукувати ковалентну модифікацію активних центрів ферментів і тим самим знижувати їх активність [6]. Останнім часом показані агоністичні взаємовідношення між системами продукції оксиду азоту та гідроген сульфиду [8]. Тому, виявлене нами диклофенак-ініційоване зниження активності NO-синтази та вмісту стабільних метаболітів нітроген монооксиду в нирках може бути одним із чинників формування дефіциту  $H_2S$  за умов дії НПЗЗ.

#### Висновок

Системи продукції вазоактивних молекул, зокрема, простагландинів, нітроген монооксиду та гідроген сульфиду є важливими метаболі-

чними мішенями, через які реалізуються нефротоксичний ефект нестероїдних протизапальних засобів. Більш високий рівень базальної продукції цих вазодилаторів у нирках самок щурів, порівняно із самцями, а також секс-специфічний характер їх змін за умов уведення диклофенаку є важливим елементом, який забезпечує різну чутливість чоловічого та жіночого організму до нефротоксичної дії нестероїдних протизапальних засобів.

**Перспективи подальших досліджень.** Враховуючи встановлені статевозалежні зміни нефротоксичної активності НПЗЗ, вважаємо за перспективне подальше дослідження нефротоксичних ефектів окремих НПЗЗ у тварин різної статі.

#### Література

1. Викторов А.П. Побочное действие современных нестероидных противовоспалительных препаратов: проблемы остаются? / А.П. Викторов // Укр. мед. часопис. – 2003. – № 1 (33). – С. 79-89.
2. Волощук Н.І. Рівень статевих гормонів як предиктор нефротоксичної дії диклофенаку натрію у самок та самців щурів / Н.І. Волощук // Biomedical and biosocial anthropology. – 2008. – № 10. – С. 142-147
3. Гула Н.М. Вплив N-стеароїлетаноламіну на NO-синтазний шлях генерації оксиду азоту в аорті та серці щурів із стрептозотоциніндукованим діабетом / Н.М. Гула, Г.В. Косякова, А.Г. Бердишев // Укр. біохім. ж. – 2007. – Т. 79, № 5. – С. 153-158.
4. Мевх А.Т. Изучение эндопероксидпростагландинсинтетазы микросомной фракции тромбоцитов человека / А.Т. Мевх, В.В. Басевич, С.Д. Варфоломеев // Биохимия. – 1982. – Т. 47, № 10. – С. 1635-1639.
5. Мельник А.В. Активність ензимів синтезу гідрогенсульфіду в нирках щурів / А.В. Мельник, О.О. Пентюк // Укр. біохім. ж. – 2009. – Т. 81, № 4. – С. 12-22.
6. Роль активных форм кислорода в функциональной активности MAP-киназного каскада, глобальных факторов транскрипции и развитии апоптоза (обзор литературы и собственных исследований) / Ю.И. Губский, И.Ф. Беленичев, Е.Л. Левицкий [и др.] // Ж. Акад. мед. наук Украины. – 2008. – Т. 14, № 2. – С. 203-218.
7. Gender differences in the rennin-angiotensin and nitric oxide systems: relevance in the normal and diseased kidney / B.B. McGuire, R.W. Watson, F. Pqrez-Barriocanal [et al.] // Kidney Blood Press Res. – 2007. – Vol. 30, № 2. – P. 67-80.
8. Wang R. Two's company, three's a crowd: can H<sub>2</sub>S be the third endogenous gaseous transmitter? / R. Wang // FASEB J. – 2002. – Vol. 16. – P. 1792-1798.
9. Acute nephrotoxicity of NSAID from the foetus to the adult / M. Musu, G. Finco R. [et al.] // Eur. Rev. Med. Pharmacol. Sci. – 2011. – Vol. 15, № 12. – P. 1461-1472.

### СОСУДИСТЫЕ МЕХАНИЗМЫ ФОРМИРОВАНИЯ ГЕНДЕРНЫХ РАЗЛИЧИЙ НЕФРОТОКСИЧНОСТИ ДИКЛОФЕНАКА У КРЫС

*Н.И. Волощук*

**Резюме.** В исследованиях *in vivo* показано преобладание активности ферментов-продуцентов вазодилатирующих молекул (простагландин-Н-синтазы, NO-синтазы, цистатионин-γ-лиазы) в почках самок крыс. В опытах *in vitro* установлено, что изолированные фрагменты почечной артерии самок в большей мере реагировали на H<sub>2</sub>S-индуцированную релаксацию, чем самцов. Введение диклофенака снижало активности исследуемых ферментов и уменьшала вазорелаксирующие свойства H<sub>2</sub>S у животных обоего пола, в большем мере у самцов.

**Ключевые слова:** гендерные различия, крысы, диклофенак, простагландин-Н-синтаза, NO-синтаза, цистатионин-γ-лиаза.

### VASCULAR MECHANISMS OF FORMING GENDER DIFFERENCES OF DICLOPHENAC NEPHROTOXICITY IN RATS

*N.I. Voloshchuk*

**Abstract.** *In vivo* experiments have shown a predominance of the activity of enzymes-producers molecules (prostaglandin-H-synthase, NO-synthase, cystathionine γ-lyase) in the kidneys of females rats. In experiments *in vitro* it has been established, that isolated fragments of the renal artery of female rats reached more expressively to H<sub>2</sub>S-induced relaxation, than those of males. The introduction of diclophenac reduced the activity of the enzymes under study and reduced the vasorelaxing action of H<sub>2</sub>S in animals of both sexes, but to a greater extent in males.

**Key words:** gender differences, rats, diclophenac, prostaglandin-H-synthase, NO-synthase, cystathionine γ-lyase.

National M.I. Pirohov Memorial Medical University (Vinnytsia, Ukraine)

Рецензент – проф. І.І. Заморський

Buk. Med. Herald. – 2012. – Vol. 16, № 3 (63), part 2. – P. 73-76

Надійшла до редакції 14.08.2012 року

УДК 616.61-055-085.22

*Ж.М. Гаїна, Р.Б. Косуба***ФАКТОР СТАТІ ПРИ ДОСЛІДЖЕННІ ВПЛИВУ МІЛДРОНАТУ НА ФУНКЦІЮ НИРОК**

Буковинський державний медичний університет, м. Чернівці, Україна

**Резюме.** У роботі досліджено статеві відмінності у функціональній діяльності нирок інтактних щурів та за дії мілдронату. Встановлено, що в інтактних щурів-самиць нижча концентрація іонів натрію в сечі та його екскреція і вищі показники концентрації, екскреції іонів калію та білка. Під впливом тривалого (7 діб) уве-

дення мілдронату на тлі водного навантаження у самців збільшується натрійурез і калійурез, у самиць – зменшується діурез, екскреція іонів калію і незначно збільшується натрійурез.

**Ключові слова:** мілдронат, функція нирок, щури, стать.

**Вступ.** В останні роки все актуальнішими постають питання гендерної медицини та гендерної фармакології. Мова йде про особливості перебігу хвороб у людей різної статі і статеві відмінності в дії лікарських засобів (ЛЗ), що стає основою для формування гендерних (статевих) підходів до лікування [1, 8]. Поряд із ліками, специфічними тільки для жінок або тільки для чоловіків, більшість ЛЗ застосовують пацієнти обох статей. Від гендерних особливостей фармакокінетики та фармакодинаміки залежить ефективність та безпечність фармакотерапії [2, 9]. У чоловіків і жінок виявлено відмінності у клінічних проявах, особливостях перебігу та лікуванні серцево-судинних захворювань [1, 3, 6].

У пацієнтів із хронічною серцевою недостатністю і ішемічною хворобою серця та інших станах, що супроводжуються гіпоксією, застосовують мілдронат (мельдоній) як препарат метаболічної терапії з цитопротекторними властивостями [4]. Маючи кардіопротекторну дію, препарат позитивно впливає на функціональний стан нирок [7]. Однак інформація щодо гендерних особливостей ренальної дії мілдронату в джерелах літератури відсутня. Хоча відомо, що в жінок швидкість клубочкової фільтрації на 10-25 % нижча, ніж у чоловіків [11] і нижчий рівень кліренсу креатиніну [12], що може позначитися в дії мілдронату на нирки.

**Мета дослідження.** З'ясувати значення чинника статі при дослідженні впливу мілдронату на функцію нирок.

**Матеріал і методи.** Дослідження проведено на нелінійних статевозрілих самцях і самицях щурів, які впродовж місяця утримувалися в окремих клітках. За тиждень до експерименту тварин переводили на стандартну дієту (зерно пшениці) з вільним доступом до води та їжі. Проведено чотири серії дослідів – дві контрольні, дві дослідних, по шість тварин у кожній. Ренальну дію мілдронату (АТ «Гриндекс», Латвія) вивчали після семи діб його внутрішньоочеревинного уведення в дозі 50 мг/кг. Контрольним (інтактним) тваринам вводили розчинник. Через 30 хв після останньої ін'єкції препарату тваринам перорально через зонд вводили підігріту водогінну воду в об'ємі 5 % від маси тіла. Після цього тварин поміща-

ли на 2 год в індивідуальні клітки для збирання сечі. Концентрацію іонів натрію і калію в сечі визначали методом полум'яної фотометрії на ФПЛ-1, концентрацію креатиніну – фотоколориметрично за реакцією з пікриновою кислотою на ФЕК-2, концентрацію білка в сечі – за реакцією із сульфосаліциловою кислотою [10]. Показники функції нирок стандартизували відносно 100 г маси тіла тварин. При роботі з тваринами дотримувалися вимог Європейської конвенції із захисту тварин (Страсбург, 1986) та методичних рекомендацій ДФЦ МОЗ України [5]. Отриманий цифровий матеріал проаналізовано з використанням комп'ютерних програм (EXCEL-7, «Statgraphics», США), з визначенням t-критерію Стьюдента.

**Результати дослідження та їх обговорення.**

Проведені дослідження показників функції нирок у контрольних щурів засвідчили, що у тварин різної статі в основі діяльності нирок лежать узгоджені механізми клубочково-каналцевого балансу і тубуло-гломерулярного зворотного зв'язку, які забезпечують збалансовану взаємодію фільтраційно-реабсорбційних процесів у нирках. Хоча вірогідної різниці більшості показників, які характеризують функціональний стан нирок у інтактних самців і самок не виявлено, однак встановлені відмінності в екскреції іонів натрію, калію і білка у тварин різної статі.

Виявилось, що за відсутності статевих відмінностей у виділенні сечі (табл.), у самиць щурів концентрація іонів натрію в сечі в 1,4 раза нижча ( $P<0,001$ ), ніж у самців, і в 1,2 раза менший ( $P<0,05$ ) натрійурез. Концентрація іонів калію і його екскреція вищі в 1,5-1,7 раза ( $p<0,001$ ), відповідно. Це призвело до того, що в самиць удвічі нижчий натрій/калієвий коефіцієнт. Поряд з цим, у самиць у 2,4 раза вища ( $P<0,001$ ) концентрація білка в сечі і втричі вища ( $P<0,001$ ) його екскреція.

На тлі тривалого (7 діб) уведення мілдронату в самиць діурез зменшився в 1,2 раза ( $P<0,05$ ), у самців спостерігалось деяке підвищення діурезу, хоча різниця виявилася невірогідною (табл.). Концентрація іонів натрію в сечі самців зросла в 1,3 раза ( $P<0,05$ ), його екскреція – в 1,7 раза ( $P<0,05$ ) порівняно з контрольними щурами. У самиць концентрація іонів натрію в сечі мала тенденцію до збільшення порівняно з контроль-

Таблиця

**Особливості впливу мілдронату на функціональний стан нирок  
у щурів різної статі ( $\bar{x} \pm Sx$ )**

Показники	Контроль		Мілдронат (50 мг/кг)	
	самці n=6	самиці n=6	самці n=6	самиці n=6
Діурез, мл/2 год/100,0	3,1±0,31	3,6±0,26	3,9±0,55	3,0±0,06 P1<0,05
Концентрація Na <sup>+</sup> у сечі, ммоль/л	0,57±0,028	0,42±0,018 P<0,001	0,73±0,034 P1<0,05	0,60±0,016 P2<0,05
Екскреція Na <sup>+</sup> з сечею, мкмоль/2 год	1,77±0,101	1,51±0,068 P<0,05	3,02±0,592 P1<0,05	1,79±0,06 P1<0,05
Концентрація K <sup>+</sup> у сечі, ммоль/л	5,5±0,167	8,0±0,501 P<0,001	7,8±0,722 P1<0,01	7,2±0,111
Екскреція K <sup>+</sup> з сечею, мкмоль/2 год	16,91±1,791	28,53±1,642 P<0,001	28,80±2,045 P1<0,01	21,45±0,315 P1<0,01 P2<0,05
Швидкість клубочкової фільтрації, мкл/хв	345,96±29,292	390,72±16,653	388,47±33,294	331,22±21,447
Концентрація креатиніну в сечі, ммоль/л	0,72±0,033	0,80±0,058	0,87±0,054 P1<0,05	0,90±0,026
Екскреція креатиніну, мкмоль/2 год	2,23±0,275	2,98±0,459	3,92±0,361	2,69±0,042 P2<0,05
Na <sup>+</sup> /K <sup>+</sup> коефіцієнт, од.	0,10±0,006	0,05±0,0006 P<0,001	0,10±0,013	0,08±0,002 P1<0,001
Концентрація білка у сечі, г/л	0,008±0,0018	0,019±0,0011 P<0,001	0,005±0,0009	0,018±0,0035 P2<0,05
Екскреція білка з сечею, мг/2 год	0,023±0,003	0,069±0,0084 P<0,001	0,021±0,005	0,054±0,010 P2<0,05

Примітка. P – вірогідність різниці між показниками контрольних тварин різної статі; P1 – вірогідність різниці між показниками контрольних та дослідних (мілдронат) тварин відповідної статі; P2 – вірогідність різниці між відповідними показниками у щурів різної статі за дії мілдронату

ними тваринами, однак, була в 1,2 раза нижчою (P<0,05), ніж у самців за дії мілдронату. Порівняно із самцями екскреція іонів натрію в самиць також зросла, однак значно менше (в 1,2 раза (P<0,05), ніж у самців.

У самців під впливом мілдронату концентрація іонів калію зросла в 1,4 раза (P<0,01), а його екскреція – в 1,7 раза (P<0,01). Хоча в самиць концентрація іонів калію в сечі не зазнала змін і суттєво не відрізнялася від такої в самців, екскреція цього іону під впливом мілдронату зменшилася в 1,3 раза (P<0,01), порівняно з контрольними тваринами (табл.). Натрій/калієвий коефіцієнт у самиць зріс в 1,6 раза (P<0,001), у той час як у самців не змінився. Вірогідних відмінностей швидкості клубочкової фільтрації як у контрольних тварин різної статі, так і за дії мілдронату не виявлено.

Концентрація білка в сечі самиць та його екскреція не зазнала змін, і подібно інтактним тваринам була значно вищою, ніж у самців (у 2,6 раза, (P<0,05).

Таким чином, проведене дослідження виявило статеві відмінності показників функціональної діяльності нирок у інтактних тварин, що позначи-

лося на ренальній дії мілдронату в самців і самиць щурів. Отримані дані можуть бути експериментальним обґрунтуванням для врахування їх при клінічному застосуванні препарату.

#### Висновки

1. В інтактних щурів-самиць нижча порівняно із самцями концентрація іонів натрію в сечі та його екскреція і вищі показники концентрації, екскреції іонів калію та білка.

2. Під впливом тривалого (7 діб) уведення мілдронату на тлі водного навантаження в самців збільшується натрійурез і калійурез; у самиць – зменшується діурез, екскреція іонів калію і незначно збільшується натрійурез.

**Перспективи подальших досліджень.** Для обґрунтування статевих особливостей нефротропної дії мілдронату доцільно провести дослідження особливостей фармакокінетики, біотрансформації та ролі статевих гормонів у дії препарату на організм.

#### Література

1. Барна О.М. Гендерна медицина: проєкція на серцево-судинну фармакотерапію / О.М. Бар-

- на // Ліки України. – 2008. – № 4 (140). – С. 165-171.
2. Безопасность лекарств. Руководство по фармаконадзору / Под ред. А.П. Викторова, В.И. Мальцева, Ю.Б. Белоусова. – К.: МОРИОН, 2007. – 240 с.
  3. Волков В.И. Гендерные и возрастные особенности ишемической болезни сердца / В.И. Волков, В.И. Страна // Здоровая Украина. – 2007. – Т. 12 (1). – С. 33-35.
  4. Дзерве В. Милдронат – надежный и проверенный препарат в лечении сердечно-сосудистых заболеваний / В. Дзерве // Милдронат эксклюзив. – 2010. – № 3. – С. 5-6.
  5. Доклінічні дослідження лікарських засобів (методичні рекомендації) / За ред. чл.-кор. АМН України О.В. Стефанова. – К.: Авіцена, 2001. – 528 с.
  6. Коваленко В.М. Серцево-судинні захворювання у жінок: підводна частина айсберга / В.М. Коваленко // Нова медицина. – 2005. – № 4. – С. 12-13.
  7. Курята А.В. Эффективность использования милдроната в комплексном лечении у хворих із хронічним захворюванням нирок I-II ступеня / А.В. Курята // Урологія. – 2006. – Т.10, № 4. – С. 10-15.
  8. Резников А. Гендерные аспекты фармакологии / А. Резников // Вісн. фармакол. та фармації. – 2009. – № 2. – С. 2-12.
  9. Рошупкин А.А. Лекарства и пол / А.А. Рошупкин // Укр. ж. екстремальної медицини ім. Г.О. Можаяєва. – 2008. – Т. 9, № 4. – С. 21-25.
  10. Рябов С.И. Функциональная нефрология / С.И. Рябов, Ю.В. Наточин. –СПб.: Лань, 1997. – 304 с.
  11. Anderson G.D. Gender differences in pharmacological response / G.D. Anderson // Int. Rev. Neurobiol. – 2008. – Vol. 83. – P. 1-10.
  12. Schwartz J.B. Gender – specific implications for cardiovascular medication use in the elderly optimizing therapy for older women / J.B. Schwartz // Cardiol. Rev. – 2003. – Vol. 11. – P. 275-298.

## РОЛЬ ПОЛА ПРИ ИССЛЕДОВАНИИ ВЛИЯНИЯ МИЛДРОНАТА НА ФУНКЦИЮ ПОЧЕК

*Ж.М. Гаїна, Р.Б. Косуба*

**Резюме.** В работе изучены половые отличия функциональной деятельности почек у интактных крыс и под влиянием милдроната. Установлено, что у интактных крыс самок ниже концентрация ионов натрия в моче и его экскреция и выше показатели концентрации, экскреции ионов калия и белка. Под влиянием многократного (7 дней) введения милдроната на фоне водной нагрузки у самцов увеличивается натрийурез и калийурез; у самок уменьшается диурез и экскреция ионов калия и незначительно увеличивается натрийурез.

**Ключевые слова:** милдронат, функция почек, пол, крысы.

## SEX FACTOR IN A STUDY OF THE MILDRONATE EFFECT ON THE RENAL FUNCTION

*Zh.M. Haina, R.B. Kosuba*

**Abstract.** The results of experimental studies of sex differences of the renal functional activity in intact rats and under the influence of mildronate have been studied. It has been established that in intact female rats the concentration of sodium ions in the urine and its excretion are lower and the indices of the concentration, excretion of potassium and protein are higher. Under the influence of a repeated (for 7 days) mildronate injection against a background of water load in males there occurs an elevation of natriuresis and kaliuresis; diuresis and excretion of potassium ions decrease and natriuresis increases slightly in females.

**Key words:** mildronate, renal function, gender, rat.

Bukovinian State Medical University (Chernivtsi, Ukraine)

Рецензент – проф. І.І. Заморський

Buk. Med. Herald. – 2012. – Vol. 16, № 3 (63), part 2. – P. 77-79

Надійшла до редакції 27.08.2012 року

УДК 612.015.31:612

*А.И. Гоженко, М.С. Жигалина-Гриценюк***ПРЕВЕНТИВНЫЕ МЕХАНИЗМЫ РЕГУЛЯЦИИ ВОДНО-СОЛЕВОГО ОБМЕНА СКВОЗЬ ПРИЗМУ ТЕОРИИ ФУНКЦИОНАЛЬНЫХ СИСТЕМ**

НИИ Медицины транспорта Украины, Одесса, Украина

**Резюме.** Раздражение вкусовых рецепторов является начальным этапом срочных и специфических реакций вегетативной нервной системы (ВНС), ответственных за стабилизацию водно-солевого гомеостаза. Проведено обоснование физиологической адекватности

регуляций водно-солевого обмена с позиции теории функциональных систем.

**Ключевые слова:** водно-солевой гомеостаз, функциональные системы, вкусовые рецепторы, вегетативная нервная система.

**Введение.** Прием воды является жизненной необходимостью для большинства наземных видов живых существ и для его осуществления требуются реакции, реализующие физиологические стимулы и влияние факторов окружающей среды. Эволюция высших организмов двигалась путем обеспечения постоянства внутренней среды в непрерывно изменяющихся внешних условиях. Среди многих параметров водно-электролитного обмена к наиболее важным и жестко контролируемым относят осмолярность внеклеточной жидкости и ее объем. В физиологических условиях постоянными являются потери воды из организма, поскольку система является неравновесной, вода теряется с выдыхаемым воздухом, слюноотделением, при рвоте, лактации, потоотделении, кровотечениях и дефекации, а поступает в организм лишь с питьем и пищей. С позиции теории функциональных систем, сформулированной П.К. Анохиным [1], система водно-солевого гомеостаза (ВСГ) – это функциональная система, динамически саморегулирующая, обширная по количеству составляющих ее элементов, деятельность которых способствует получению жизненно важных для организма приспособительных результатов, в данном случае результатами действия являются постоянство осмолярности, объема и состава внеклеточной жидкости. Любая функциональная система, согласно представлениям Анохина, включает следующие универсальные для разных систем узловые механизмы:

1. Полезный приспособительный результат как ведущий пункт функциональной системы – в данном случае результатами действия являются осмолярность, объем и состав внеклеточной жидкости.
2. Рецепторы результата.
3. Обратная афференция от рецепторов результата к центральным образованиям функциональной системы.
4. Центральная архитектура, представляющая избирательное объединение нервных элементов различных уровней.
5. Исполнительные вегетативные, соматические и эндокринные компоненты, включая организованное целенаправленное поведение [2].

Система водно-солевого обмена как функциональная система, обеспечивает саморегулятор-

ные приспособления человека, имеет внешний цикл, представленный поведенческими актами по добычанию воды, в этот большой цикл саморегуляции включены отдельные приспособления, которые определяют «фазные удовлетворения» константы осмотического давления. Удовлетворение можно определить как состояние, ради получения которого индивид готов совершать работу [9]. Существуют данные о том, что жажда изменяет степень приятного восприятия воды [10], таким образом, ощущение удовлетворения от приема воды можно рассматривать как субъективное проявление действия механизма, который оценивает свойства воды и сам процесс ее приема. Многочисленные исследования ВСГ человека и животных базируются на основном тезисе, что включение систем регуляции гомеостаза происходит вследствие изменения осмолярности внеклеточной жидкости. [4, 6]. Вышеуказанная теория не в полной мере объясняет особенности питьевого поведения человека, это дает основание предположить, что кроме центральных механизмов регуляции водно-солевого гомеостаза существуют и другие, которые срабатывают для упреждения изменений во внеклеточной жидкости, которые могут возникать в связи с питьем.

**Цель исследования.** Изучение влияния поступления питьевых растворов и раздражения рецепторов ротовой полости на срочные реакции ВСГ, изучение роли вегетативной нервной системы (ВНС) в срочных упреждающих механизмах водного баланса, выявление роли гормональных механизмов в рефлекторных механизмах регуляции водно-солевого обмена, изучение роли вкусовых рецепторов в формировании питьевого поведения.

**Материал и методы.** Было обследовано 50 практически здоровых волонтеров. Выбор методов исследования обусловлен поставленными задачами, направленными на получение комплексной характеристики состояния ВНС. Всех добровольцев обследовали по единой программе.

Провели анкетирование субъективного статуса обследуемого по Вейну. При расшифровке и определении функционального состояния ВНС использовали принцип функционального динамического исследования тонуса ВНС, вегетатив-



ной реактивности, вегетативного обеспечения деятельности. Вегетативный тонус и реактивность дают представление о гомеостатических возможностях организма, вегетативное обеспечение – об адаптационных механизмах [3].

Для исследования вегетативной регуляции сердечного ритма методом кардиоинтервалографии (КИГ) была использована система экспресс-анализа. В соответствии с международными стандартами, для анализа вариабельности сердечного ритма (ВРС) проводилась регистрация базовой записи в течение 5 минут [5]. При этом соблюдались условия относительного покоя. Обследуемый находился в положении сидя, время от последнего приема пищи составляло 4-5 часов, регистрация проводилась после 10-минутного отдыха студента, температура в помещении была комфортной, освещение и влажность нормальные. Накануне, в течение суток, исключалось употребление препаратов, влияющих на центральную нервную систему, а также спиртных напитков, большие физические и психические нагрузки. За полчаса до исследования исключалось употребление кофе, сигарет. Во время регистрации соблюдали общие условия относительного покоя. При проведении функциональной пробы использовали компьютеризированный вариант.

Анализ показателей ВРС проводился в соответствии с рекомендациями Европейского общества кардиологов и Северо-Американского общества по электростимуляции и электрофизиологии [8].

Исследование состояло из двух этапов. Первый этап был представлен 2-дневным экспериментом. В первый день исследования волонтеру в вышеперечисленных условиях проводилась первая запись КИГ, далее было произведено полоскание ротовой полости водой комнатной температуры и минерализацией не более 1 г/л, через 5-7 минут волонтер выпивал воду в объеме 0,5 % от массы тела, через час измеряли объем выделенной мочи. Схема исследования второго дня была аналогичной первому, но была произведена замена полоскания ротовой полости с воды на 3 % раствор NaCl комнатной температуры и согласно протоколу через час измеряли объем выде-

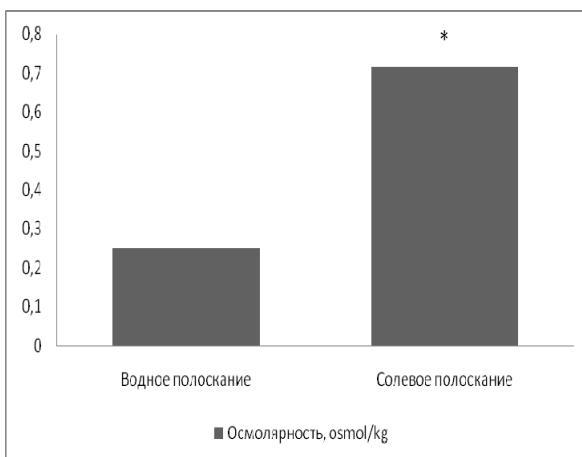


Рис. 1. Осмолярность мочи. Достоверность различий  $p=0,024$

ленной мочи. Далее в моче определяли осмолярность и количественное и качественное содержание основных электролитов Na, K, Cl.

Второй этап исследования состоял из двух дней. В первом дне в вышеперечисленных условиях была произведена запись КИГ, далее катеризация периферической вены, через 15 минут – проведен забор крови. Вслед за тем, волонтер полоскал ротовую полость 3 % раствором NaCl в течение 5-7 минут при одновременной записи КИГ, по окончании записи проведен повторный забор крови. В серии проб крови определяли концентрацию антидиуретического гормона (АДГ) методом электрохемилюминисцентного иммуноанализа по стандартной методике на автоматическом анализаторе и осмолярность методом осмометрии на криоскопическом осмометре и количественное и качественное содержание основных электролитов Na, K, Cl.

Статистический анализ осуществляли методом вариационной статистики, используя стандартные пакеты статистических расчетов программы Origin 7.5 с определением критерия Стьюдента (t) и минимального (достигнутого) уровня значимости (p). Разницу между показателями считали статистически значимой при  $p<0,05$ , что свидетельствовало о 95 % вероятности. Значение показателя  $0,05<p<0,1$  подтверждало наличие тенденции к достоверности различий значений показателей, которые сравнивались [7].

#### Результаты исследования и их обсуждение.

Первый этап исследования по предварительному полосканию показал следующие результаты: пероральный прием одинакового объема воды (0,5 % от массы тела) с различным предварительным полосканием в первый день - полоскание водой, а во второй – 3 % раствором NaCl, у одних и тех же лиц приводит к достоверной разнице в результатах. Объем выделенной мочи после предварительного солевого полоскания уменьшается в 1,5-2 раза по сравнению с предварительным водным полосканием. Соответственно осмолярность мочи увеличивается после солевого полоскания, по сравнению с водным полосканием, при одинаковом пероральном приеме воды

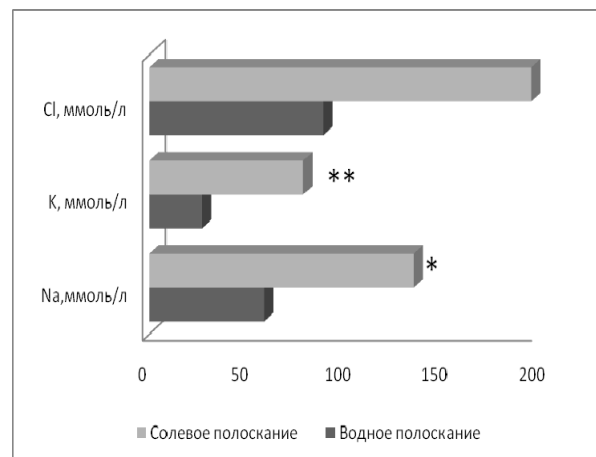


Рис. 2. Электролитный состав мочи. Достоверность различий  $p(*)=0,025$ ,  $p(**)=0,034$

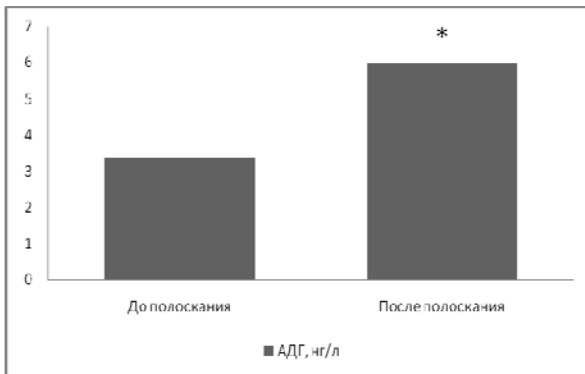


Рис. 3. Динамика изменений концентрации АДГ. Достоверность различий  $p=0,045$

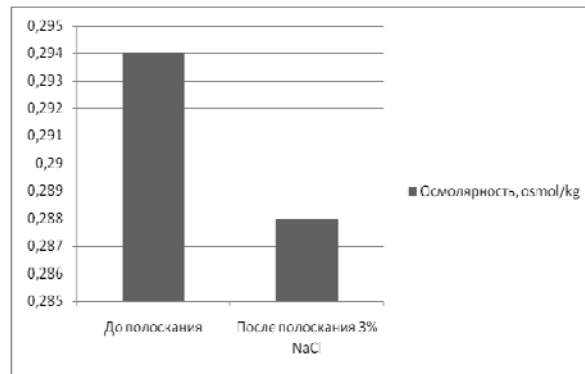


Рис. 4. Показатели водно-солевого обмена крови. Осмолярность крови

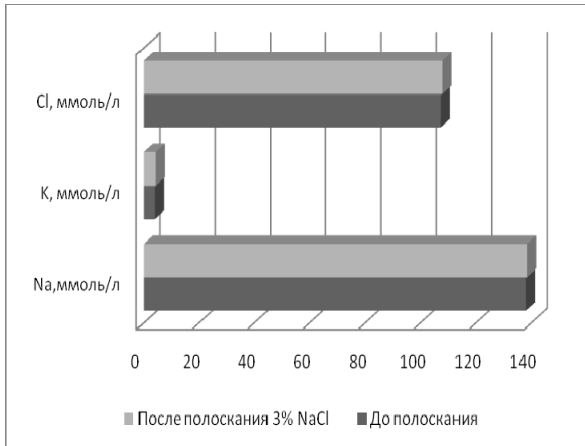


Рис. 5. Показатели водно-солевого обмена крови. Электролитный состав крови

(0,5 % от массы тела), были получены следующие результаты, представленные на рисунке 1.

Динамика электролитных изменений в моче отражена на рисунке 2.

Второй этап исследования: в серии проб венозной крови определяли АДГ до и после полоскания 3 % раствором NaCl и получили следующие результаты (см. рис. 3).

Как видно из полученных данных (рис. 3), только лишь предварительное полоскание 3 % раствором NaCl увеличивает уровень АДГ почти в 2 раза. Как известно по протоколу исследования во втором этапе проводили 2-кратный забор венозной крови, данные по осмолярности и электролитам представлены на рисунках 4 и 5.

Полученные нами данные свидетельствуют, о том, что после полоскания полости рта в крови не произошло достоверных электролитных изменений.

Вместе с тем, у всех испытуемых наблюдали изменение функциональной активности вегетативной нервной системы в виде изменения показателей вариабельности сердечного ритма в ответ на раздражение рецепторов ротовой полости водой и солевым раствором. После полоскания полости рта солевым раствором выявили повышенные активности сегментарного и надсегментарного контуров регуляции. Одновременно увеличивается общая мощность спектра, а также низкочастотная и высокочастотная составляющие ВСР, индекс LF/HF сдвигается в сторону парасимпатикотонии.

### Выводы

1. Раздражение рецепторов ротовой полости водой и солевым раствором вызывает реакцию вегетативной нервной системы. Предварительное полоскание солевым раствором не влияет на электролитный состав плазмы крови, однако запускает упреждающие превентивные механизмы регуляции водно-солевого обмена, что подтверждают полученные нами данные об увеличении антидиуретического гормона в крови и изменении объемов выделенной мочи.

2. Эти реакции систем регуляции как бы подстраивают организм человека к возникающим изменениям водно-солевого гомеостаза, которые могут возникнуть в случае всасывания пищи и жидкости.

3. Наличие превентивных механизмов срочных реакций водно-солевого гомеостаза служит доказательством «золотого правила» функциональных систем: «Всякое отклонение от константного уровня какого либо жизненного фактора служит толчком к немедленной мобилизации аппаратов, вновь восстанавливающих этот постоянный уровень» [2].

### Перспектива дальнейших исследований.

Разработка метода оценки физиологической адекватности питьевых вод на основе полученных данных.

### Литература

1. Анохин П.К. Очерки по физиологии функциональных систем / П.К. Анохин. – М.: Медицина, 1975. – С. 15-17.
2. Анохин П.К. Узловые вопросы теории функциональных систем / П.К. Анохин. – М.: «Наука», 1980. – С. 119-123.
3. Возрастные особенности изменения показателей вариабельности сердечного ритма у практически здоровых лиц / С.А. Бойцов И.В. Белозерцева, А.Н. Кучмин [и др.] // Вестн. аритмол. – 2002. – № 26. – С. 57-60.
4. Гоженко А.И. Методика определения почечного функционального резерва у человека / А.И. Гоженко, Н.И. Куксань, Е.А. Гоженко // Нефрология. – 2001. – Т. 5, № 4. – С. 70-73.
5. Горша О.В. Применения рефлекс- и фитотерапии в возобновительном лечении детей, больных на первичную артериальную гипертен-

- зию: автореф. дис. на стиск. науч. степ. канд. мед. наук: 14.01.33 / О.В. Горша / Укр. НИИ мед. реабилитации и курортологии. – Одесса, 2002. – 20 с.
6. Наточин Ю.В. Нефрология и фундаментальная наука / Ю.В. Наточин // Нефрология. – 2012. – Т. 16, № 1. – С. 9-12.
  7. Сергиенко В.И. Математическая статистика в клинических исследованиях / В.И. Сергиенко, И.Б. Бондарева. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2006. – 303 с.
  8. Яблучанский Н.Н. Вариабельность сердечно-го ритма в современной клинике / Н.Н. Яблучанский, Б.Я. Кантора, А.В. Мартыненко. – Харьков: Основа, 2001. – С. 178-212
  9. Emotion and motivation. Handbook of Psychophysiology / M.M. Bradley, J.T. Cacioppo, L.G. Tassinary [et al.] // New York: Cambridge University Press, 2000. – P. 602-642.
  10. Haveman-Nies A. Fluid intake of elderly / A. Haveman-Nies, L.C. de Groot, W.A. Van Staveren // European J. of Clinical Nutrition. – 1997. – № 1. – P. 151-155.

## ПРЕВЕНТИВНІ МЕХАНІЗМИ РЕГУЛЯЦІЇ ВОДНО-СОЛЬОВОГО ОБМІНУ КРИЗЬ ПРИЗМУ ТЕОРІЇ ФУНКЦІОНАЛЬНИХ СИСТЕМ

*А.І. Гоженко, М.С. Жигалина-Гриценюк*

**Резюме.** Подразнення смакових рецепторів є початковим етапом термінових і специфічних реакцій вегетативної нервової системи, відповідальних за стабілізацію водно-сольового гомеостазу. Проведено обґрунтування фізіологічної адекватності регуляцій водно-сольового обміну з позиції теорії функціональних систем.

**Ключові слова:** водно-сольовий гомеостаз, функціональні системи, смакові рецептори, вегетативна нервова система.

## PREVENTIVE MECHANISMS OF REGULATING WATER-SALT METABOLISM IN THE LIGHT OF THE THEORY OF FUNCTIONAL SYSTEMS

*A.I. Gozhenko, M.S. Zhigalina-Grytsenyuk*

**Abstract.** An irritation of the taste receptors is the initial stage of urgent and specific reactions of the vegetative nervous system (VNS) responsible for a stabilization of water-salt homeostasis. A substantiation of the physiological adequacy of regulations of water-salt metabolism from the functional systems has been carried out.

**Key words:** water-salt homeostasis, functional system, taste buds, autonomic nervous system.

Ukrainian Scientific-Research Institute of Transport Medicine (Odessa, Ukraine)

Рецензент – проф. І.І. Заморський

Buk. Med. Herald. – 2012. – Vol. 16, № 3 (63), part 2. – P. 80-83

Надійшла до редакції 14.08.2012 року

© А.І. Гоженко, М.С. Жигалина-Гриценюк, 2012

УДК 616.61-036.12-085.272.4-06:611.018.74

*А.І. Гоженко<sup>1</sup>, О.Б. Сусла<sup>2</sup>, О.Л. Сидоренко<sup>2</sup>*

## ВПЛИВ КОМБІНАЦІЇ АРГІНІНУ ГЛУТАМАТУ І МЕЛЬДОНІУ НА ХРОНІЧНЕ ЗАПАЛЕННЯ ТА ФУНКЦІЮ ЕНДОТЕЛІУ У ХВОРИХ ІЗ КАЛЬЦИФІКАЦІЄЮ КЛАПАНІВ СЕРЦЯ НА ДОДІАЛІЗНОМУ ЕТАПІ ХРОНІЧНОЇ ХВОРОБИ НИРОК

<sup>1</sup>Державне підприємство “Український науково-дослідний інститут медицини транспорту МОЗ України”, м. Одеса

<sup>2</sup>Тернопільський державний медичний університет імені І.Я. Горбачевського, м. Тернопіль, Україна

**Резюме.** У статті наведені дані динамічних досліджень показників структурно-функціонального стану ендотелію та маркерів запалення у додіалізних хворих із кальцифікацією клапанів серця на тлі базового лікування з включенням донатора оксиду азоту аргініну глутамату та кардіологічного препарату з антиоксидантними властивостями мельдонію. Показано, що 12-місячна комплексна терапія хворих із клапанною кальцифікацією порівняно з хворими, які отримували стандартне лікування, ефективніше знижує прояви хронічного запалення, зменшує ступінь пошкодження ендоте-

лію, покращує вазорегулювальну функцію ендотелію та посилює продукцію оксиду азоту. Зроблено висновок про доцільність поєднаного застосування аргініну глутамату і мельдонію в комплексному лікуванні хворих із кальцифікацією клапанів серця на додіалізному етапі хронічної хвороби нирок.

**Ключові слова:** додіалізна хронічна хвороба нирок, кальцифікація клапанів серця, запалення, дисфункція ендотелію, аргініну глутамат, мельдоній.

© А.І. Гоженко, О.Б. Сусла, О.Л. Сидоренко, 2012

**Вступ.** На сучасному етапі проблема терапевтичної стратегії кальцифікації клапанів серця (ККС) як механізму надвисокої частоти серцево-судинних подій у хворих на хронічну хворобу нирок (ХХН) далека від свого задовільного вирішення. Разом з тим, за останні роки відбувся істотний прогрес у розумінні механізмів впливу на процеси кардіоваскулярної кальцифікації за хронічної дисфункції нирок [7], проте успіхи науковців здебільшого стосуються корекції порушень мінерального метаболізму, що є недостатнім, особливо, на додіалізованому етапі ХХН; застосування рекомендованих засобів містять певні обмеження (кальциміметики) та не завжди є доступним. Враховуючи те, що одними з основних факторів ризику судинної кальцифікації є запалення та оксидативний стрес (ОС) [9], а ендотелію, ендотеліальній дисфункції, зокрема дефекту в системі оксиду азоту (NO), відводиться першочергова роль у пошкодженні клапанів серця [1, 6], накопичені експериментальні [10] та клінічні [5] дані, які вказують на виправданість цих умов пошуку нових патогенетичних підходів до профілактики та лікування ККС у хворих із додіалізованою ХХН.

**Мета дослідження.** Дослідити ефективність комбінованого застосування донатора NO аргініну глутамату та кардіологічного препарату з антиоксидантними властивостями мельдонію на активність хронічного запалення та функцію ендотелію у динаміці комплексного лікування хворих із клапанною кальцифікацією на додіалізованому етапі ХХН.

**Матеріал і методи.** В основу клінічних досліджень лягли спостереження та лікування 40 (чоловіки/жінки, 18/22; вік –  $57,7 \pm 9,0$  років) хворих на ХХН I-IV стадій, які перебували на стаціонарному/амбулаторному лікуванні в Тернопільській університетській лікарні. Дослідження відкрите, паралельне, поздовжнє (проспективне). Пацієнтів із хронічним пієлонефритом було 45,0 %, із хронічним гломерулонефритом – 22,5 %, із діабетичною нефропатією – 25,0 %, із полікістозом нирок – 2,5 %, із гіпертонічною хворобою – 2,5 %, з іншими захворюваннями – 2,5 %. Швидкість клубочкової фільтрації (ШКФ), визначена за формулою MDRD, становила ( $45,8 \pm 20,7$ ) мл/хв на  $1,73 \text{ м}^2$ . Хворі на ХХН I стадії становили 2,5 %, II стадії – 32,5 %, III стадії – 40,0 %, IV стадії – 25,0 %.

Основними критеріями включення у дослідження були: наявність ХХН I-IV стадій, поєднаної з ККС I-II ступеня, вік 19-74 роки, наявність інформованої згоди хворого, здатність до адекватної співпраці в процесі дослідження, відсутність відомої гіперчутливості до компонентів, що входять до складу препаратів. Критеріями виключення із дослідження вважалися: наявність ХХН V стадії, наявність ККС III-IV ступеня, наявність хронічної серцевої недостатності (III-IV функціонального класу за NYNA), наявність хронічної ревматичної хвороби серця чи ревматизму в ана-

мнезі, інфаркт міокарда та гостре порушення мозкового кровообігу в анамнезі, гостре порушення ритму, тромбоз судин, онкологічні захворювання, патологія щитоподібної залози, нефротичний синдром, застосування інших препаратів метаболічної дії, обтяжений алергологічний анамнез, відмова хворого.

При проведенні клінічно-діагностичних та лікувальних заходів спиралися на протоколи діагностики та лікування, затверджені наказом МОЗ України від 12.12.2004 р. № 593, наказом МОЗ України від 03.07.2006 р. № 436, на рекомендації Європейського товариства нефрологів з діагностики та лікування ХХН.

Усіх пацієнтів розподілили на дві групи. Критерієм, за яким відбувався розподіл, було включення досліджуваних препаратів до комплексного лікування. Базова терапія у всіх групах хворих полягала у призначенні нефропротектора еналаприлу (інгібітор ангіотензин-перетворювального ферменту, АПФ) у дозі 10-40 мг/добу у два прийоми. При недостатньому гіпотензивному ефекті додатково призначали амлодипін (блокатор кальцієвих каналів) у дозі 5-10 мг/добу в 1 прийом. Корекція мінеральних і кісткових порушень у досліджуваних групах пацієнтів проводилась згідно з директивами KDOQI (2003) та практичними рекомендаціями KDIGO (2009). Зокрема, для лікування вторинного гіперпаратиреозу застосовували альфакальцидол (активний метаболіт вітаміну D) у дозі 0,25 мкг/добу через день до досягнення цільового рівня паратиреоїдного гормону.

Перша (основна) група (n=20) додатково до стандартної терапії отримувала аргініну глутамат (Глутаргін, ТОВ “Фармацевтична компанія “Здоров’я”, Україна) та мельдоній (Мілдронат, АТ “Гріндекс”, Латвія). Препарати призначали наступним чином:

- «Глутаргін» у дозі 4 г/добу 10-12 днів шляхом внутрішньовенного уведення 10 мл 40 % розчину у 200 мл 0,9 % розчину натрію хлориду, у подальшому внутрішньо у дозі 3 г/добу шляхом перорального застосування таблетованої форми аргініну глутамату – по 2 таблетки (0,75 г) 2 рази на день (до 2 міс.);
- «Мілдронат» у дозі 0,5 г/добу 10-12 днів шляхом внутрішньовенного уведення 5 мл 10,0 % розчину, у подальшому внутрішньо у дозі 0,5 г/добу шляхом перорального застосування капсул мельдонію – по 1 таблетці (0,25 г) 2 рази на день (до 2 міс.).

Комплексне лікування проводили курсами по 2 місяці з перервою на 2 місяці, упродовж якого пацієнти отримували базову терапію. Друга (порівняння) група (n=20) отримувала лише стандартну терапію.

Хворі обох груп були репрезентативні за демографічними, гендерними показниками, стадіями хронічної хвороби нирок, наявністю цукрового діабету, ШКФ, тривалістю ниркової недо-

статності, медикаментозною терапією, клінічними та лабораторними показниками.

Тривалість спостереження в обох групах дослідження становила 12 місяців. Поглиблений клінічно-лабораторний моніторинг пацієнтів проводили тричі: до лікування, через 6 місяців лікування, через 12 місяців лікування. Термін дослідження є достатнім для оцінки ефективності.

Необхідно зазначити, що первинно до групи лікування включено по 21 хворому. За період спостереження вибуло двоє хворих – по одному з кожної групи (розпочали гемодіалізне лікування). Тому, в роботі враховувалися лише результати, отримані від хворих, які повністю пройшли усі етапи клінічного дослідження. У процесі спостереження не було конфліктів та непорозумінь або відмови хворого від подальшої участі в лікуванні.

Кальцифікацію мітрального, аортального клапанів (1-4), наявність клапанних дисфункцій, морфометричні та функціональні параметри серця вивчали шляхом виконання доплер-ехокардіографічного дослідження на ультразвуковій системі HDI-1500 (США) за допомогою секторального механічного датчика з частотою 3,5 МГц згідно з рекомендаціями Американського ехокардіографічного товариства [8].

Інтенсивність запального процесу оцінювали за вмістом у сироватці крові фібриногену (ФГ), який досліджували гравіметричним методом за Р.А. Рутберг (Балуда В.П. и соавт., 1980), кількістю циркулюючих імунних комплексів (ЦІК), які вивчали шляхом преципітації комплексів антиген-антитіло розчином поліетиленгліколю-6000 (Гриневич Ю.А., Алферов А.М., 1981) та концентрацією С-реактивного білка (СРБ). Останній визначали імунотурбідиметричним методом на автоматизованому комп'ютеризованому хімічному аналізаторі "Integra 400 Plus Roche" (Швейцарія).

Продукцію NO в організмі оцінювали за вмістом його стабільного метаболіту – нітриту ( $\text{NO}_2^-$ ), який визначали в безбілкових аліквотах плазми крові спектрофотометричним методом Гріна з використанням реактиву Гріса (Green L.S. et al., 1982). Кількість циркулюючих ендотеліальних клітин (ЦЕК) плазми крові хворих вивчали за методикою, що ґрунтується на ізоляції клітин ендотелію разом із тромбоцитами з подальшим осадженням кров'яних пластинок за допомогою АДФ (Hladovec J. et al., 1978). Вміст десквамованих ендотеліоцитів підраховували в двох сітках камери Горяєва люмінесцентно-мікроскопічним методом [4], результат перемножували на  $10^4/\text{л}$ . Судинорухову функцію плечової артерії (ПА) визначали шляхом дуплексного ультразвукового сканування за даними проби з реактивною гіперемією (РГ) (ендотелійзалежна вазодилатація – ЕЗВД) на ультразвуковому сканері "ACUSON SEQUOIA" (США) з використанням датчика 7,5 МГц (Celermajer D.S. et al., 1992). Нормою вважався приріст діаметра ПА на 10 % і більше. За менших значень дилатації, за наявності вазоконстрикції або відсутності динаміки показників

ЕЗВД розцінювали як патологічну реакцію. Визначали також чутливість ПА до напруження зсуву (К), тобто здатність останньої до вазодилатації (Иванова О.В. и соавт., 1998). Чим більше значення К, тим краща регуляція тонуусу артерії залежно від зміни стимулу.

Дослідження виконані із дотриманням положень Конвенції Ради Європи про права людини та біомедицину і рекомендацій Комітету з біоетики при Президії НАМН України.

Для статистичного аналізу даних використовували пакет прикладних програм STATISTICA (StatSoft, USA, v6.0). Застосовували методи непараметричної статистики – метод Фрідмана для порівняння залежних показників у трьох групах, критерій Вілкоксона для порівняння залежних показників у двох групах, U-критерій Манна-Уїтні для порівняння незалежних показників у двох групах,  $\chi^2$ -критерій Пірсона для порівняння частотних величин. Статистично значимими вважали відмінності при  $p < 0,05$ . При описуванні кількісних ознак було наведено середні значення та їх стандартні відхилення ( $M \pm SD$ ), якісних – відсотки (%).

#### **Результати дослідження та їх обговорення.**

Результати порівняльної оцінки ефективності лікування щодо динаміки показників структурно-функціонального стану ендотелію у досліджуваних групах хворих наведено в таблиці. Вміст  $\text{NO}_2^-$  у пацієнтів, яким до стандартного лікування включено комбінацію аргініну глутамату та мелдонію, інтенсивно зростав, а кількість ЦЕК знижувалася впродовж усього періоду спостереження, водночас у пацієнтів, які отримували стандартну терапію, динаміка зазначених параметрів була менш вираженою. Так, через 6 місяців терапії, вміст  $\text{NO}_2^-$  у хворих основної групи зростав на 40,7 % ( $Z=3,549$ ,  $p < 0,001$ ), а в пацієнтів групи порівняння – на 17,3 % ( $Z=2,746$ ,  $p=0,006$ ), причому на 2-му етапі дослідження рівень  $\text{NO}_2^-$  1-ї групи продовжував збільшуватися ( $Z=3,059$ ,  $p=0,002$ ), а у хворих 2-ї групи спостерігалася лише тенденція до збільшення ( $Z=1,836$ ,  $p=0,066$ ) рівня  $\text{NO}_2^-$ . Через 12 місяців лікування показник ЦЕК у хворих, які отримували комплексне лікування, становив 58,2 % ( $Z=3,920$ ,  $p < 0,001$ ) від вихідного рівня, аналогічний параметр хворих, які знаходилися на стандартній терапії, – лише 80,6 % ( $Z=3,408$ ,  $p < 0,001$ ) відповідно. На 2-му та 3-му етапах дослідження показники  $\text{NO}_2^-$  і ЦЕК основної групи та групи порівняння значимо відрізнялись (таблиця).

Проведення тесту Целермайера-Соренсона в динаміці лікування визначило суттєве покращення вазорегулюючої функції ендотелію в обох групах хворих, проте більшою мірою у хворих основної групи. Так, через 12 місяців дослідження ЕЗВД у пацієнтів 1-ї групи збільшилася на 111,3 % ( $Z=3,258$ ,  $p=0,001$ ), у пацієнтів 2-ї групи – на 56,5 % ( $Z=2,438$ ,  $p=0,015$ ), причому в зазначений термін спостереження показник ЕЗВД основної групи порівняно з групою порівняння був значи-

мо ( $Z=2,057$ ,  $p=0,040$ ) в 1,34 раза вищим (таблиця). Характерним було те, що вже через 6 місяців лікування в пацієнтів, які на тлі базової терапії приймали комбінацію аргініну глутамату та мельдонію, спостерігалось зростання лінійної швидкості кровотоку під час фази РГ, а у хворих, які отримували стандартну терапію, визначалась лише тенденція до збільшення кровотоку. Максимальна швидкість кровотоку в пацієнтів 1-ї групи до лікування складала  $169,8 \pm 36,2$  см/с, після 6-місячного лікування –  $175,2 \pm 37,5$  см/с ( $Z=2,366$ ,  $p=0,018$ ), у пацієнтів 2-ї групи –  $157,6 \pm 43,0$  і  $159,1 \pm 41,9$  см/с ( $Z=1,782$ ,  $p=0,075$ ) відповідно. Варто відзначити, що, починаючи з 2-го етапу дослідження, у пацієнтів обох груп не реєструвались вазоконстрикторні та вадилаторні реакції судинного ендотелію під час проби з РГ; через 12 місяців лікування у хворих основної групи частота виникнення адекватної вазодилатації ПА була вищою ( $\chi^2=2,98$ ,  $p=0,085$ ) порівняно з такою у пацієнтів групи порівняння і складала в 1-й і 2-й групах 45,0 і 15,0 % відповідно. Показник К у пацієнтів основної групи порівняно з групою порівняння у 2-й і 3-й термін спостереження був значимо ( $Z=2,138$ ,  $p=0,033$ ) в 1,40 і ( $Z=2,029$ ,  $p=0,042$ ) в 1,40 раза вищим відповідно; зростання зазначеного параметра в пацієнтів, які отримували стандартну терапію, на відміну від хворих, які перебували на комплексній терапії, відбувалось без певної закономірності, що підтверджується результатом тесту Фрідмана (таблиця).

Подібна динаміка відстежувалась і при аналізі маркерів запалення в додіалізних хворих із ККС у процесі лікування. Так, концентрація СРБ у пацієнтів основної групи до лікування складала  $11,13 \pm 9,90$  мг/л, групи порівняння –  $12,22 \pm 9,07$  мг/л, після 12-місячного лікування –  $5,51 \pm 3,69$  і  $9,50 \pm 5,46$  мг/л, що у 2,02 ( $Z=3,920$ ,  $p<0,001$ ) та у 1,29 ( $Z=2,353$ ,  $p=0,018$ ) раза менше відповідно. Вміст ФГ у пацієнтів 1-ї групи до лікування складав  $5,73 \pm 1,47$  г/л, 2-ї групи –  $5,88 \pm 2,11$  г/л, через 12 місяців лікування –  $4,05 \pm 1,22$  і  $4,87 \pm 1,10$  г/л, що на 29,3 % ( $Z=3,465$ ,  $p<0,001$ ) і 17,2 % ( $Z=2,900$ ,  $p=0,004$ ) менше відповідно. Динаміка ЦІК у досліджуваних групах хворих мала аналогічну спрямованість. Кількість ЦІК у пацієнтів основної групи до лікування складала  $251,5 \pm 107,9$  ум.од., групи порівняння –  $227,7 \pm 66,1$  ум.од., після 12-місячного лікування –  $134,3 \pm 40,4$  і  $176,9 \pm 44,5$  ум.од., що у 1,87 ( $Z=3,724$ ,  $p<0,001$ ) та у 1,29 ( $Z=3,464$ ,  $p<0,001$ ) раза менше відповідно. Варто відзначити, що у 2-й і 3-й терміни спостереження показники СРБ ( $Z=2,533$ ,  $p=0,011$ ), ФГ ( $Z=2,130$ ,  $p=0,033$ ), ЦІК ( $Z=2,777$ ,  $p=0,005$ ) групи порівняння були вищими аналогічних параметрів основної групи.

Очевидно, що позитивний ефект комплексного лікування додіалізних хворих із клапанною кальцифікацією зумовлений патогенетичним впливом аргініну глутамату та мельдонію на процеси хронічного запалення та структурно-функціональний стан ендотелію. Крім гемодина-

мічних ефектів [2], мельдоній справляє позитивний вплив на процеси вільнорадикального окиснення ліпідів, посилює потужність антиоксидантної системи. Імовірно, зниження проявів ОС призводить до зменшення ступеня деструкції ендотелію, що в нашому дослідженні підтверджується більш значним зниженням десквамованих ендотеліоцитів у пацієнтів із ККС, які на тлі базової терапії приймали мельдоній і аргініну глутамат, порівняно з хворими, які отримували стандартну терапію. Можливо, вплив донатора NO на активність запалення за ХХН і клапанної кальцифікації реалізується через зниження активності ядерного фактора транскрипції каппа В (NF- $\kappa$ B), який, згідно з останніми даними [10], є одним з важливих механізмів кальцифікації. Поєднане застосування аргініну глутамату та мельдонію сприяє кращому відновленню вазомоторної функції ендотелію у пацієнтів основної групи відносно хворих групи порівняння шляхом балансувального впливу на взаємовідношення судинозвужувальних та судинорозширювальних механізмів ендотелію, зокрема через посилення продукції NO. Механізм дії аргініну глутамату як препарату нового класу ендотеліопротекторів, головним чином, полягає в постачанні субстрату для ендотелію; стимуляція вже виснаженого ендотелію інгібіторами АПФ у хворих, які знаходились на стандартному лікуванні, не дозволяє досягнути бажаного синтезу базального NO чи підвищення К. Більш виражене зростання швидкісних характеристик за проведення проби з РГ у пацієнтів основної групи порівняно з групою порівняння свідчить про позитивний вплив комбінованої терапії на процеси репаративної регенерації ендотелію, які, найімовірніше, призводять до зміни співвідношення вазоактивних речовин на користь вазодилаторів [3].

#### Висновок

Включення до комплексної 12-місячної терапії комбінації аргініну глутамату та мельдонію у хворих із клапанною кальцифікацією на додіалізованому етапі хронічної хвороби нирок забезпечує більш виражене зниження маркерів активності хронічного запалення (С-реактивного білку, фібриногену, циркулюючих імунних комплексів), збільшення вмісту NO<sub>2</sub><sup>-</sup>, підвищення К, зменшення кількості циркулюючих ендотеліальних клітин, сприяє кращій вазорегулюючій функції ендотелію порівняно з хворими, які в динаміці лікування не застосовували донатора NO та кардіологічного препарату.

**Перспективи подальших досліджень.** Вивчення ефективності поєданого застосування аргініну глутамату та мельдонію в корекції ОС у комплексному лікуванні додіалізних хворих із клапанною кальцифікацією.

#### Література

1. Коваленко В.Н. Приобретенный аортальный стеноз: вопросы этиологии и патогенеза / В.Н. Коваленко, Е.Г. Несукай, Е.Ю. Титов // Укр. кардіол. ж. – 2010. – № 1. – С. 96-103.

Таблиця

## Показники структури та функції ендотелію у додіалізних хворих із кальцифікацією клапанів серця в динаміці лікування, М±SD

Група хворих	Показник	Період дослідження			Friedman ANOVA
		до лікування	через 6 місяців лікування	через 12 місяців лікування	
Основна (n=20)	NO <sub>2</sub> <sup>-</sup> , ммоль/л	0,054±0,015	0,076±0,016***	0,080±0,015***##	<0,001
Порівняння (n=20)	NO <sub>2</sub> <sup>-</sup> , ммоль/л	0,052±0,017	0,061±0,013**	0,062±0,014**	<0,001
р		0,625	0,007	0,002	
Основна (n=20)	ЦЕК, x10 <sup>4</sup> /л	11,00±2,96	7,85±2,35***	6,40±2,26***##	<0,001
Порівняння (n=20)	ЦЕК, x10 <sup>4</sup> /л	11,35±2,34	10,10±2,29**	9,15±2,06***#	<0,001
р		0,614	0,007	<0,001	
Основна (n=20)	ЕЗВД, %	4,71±4,89	8,27±3,19**	9,95±3,34***##	<0,001
Порівняння (n=20)	ЕЗВД, %	4,76±4,16	6,45±2,36*	7,45±3,15*	0,008
р		0,829	0,032	0,040	
Основна (n=20)	К, ум.од.	0,039±0,049	0,063±0,030*	0,074±0,037***##	0,006
Порівняння (n=20)	К, ум.од.	0,034±0,045	0,045±0,033	0,053±0,037*	0,291
р		0,829	0,033	0,042	

Примітка. \* – p<0,05, \*\* – p<0,01, \*\*\* – p<0,001 – зміни значимі порівняно з показниками до лікування; # – p<0,05, ## – p<0,01 – зміни значимі порівняно з даними попереднього терміну дослідження; р – значимість відмінностей за досліджуваним показником основної групи та групи порівняння в термін дослідження

- Курята Л.В. Применение метаболической терапии как базового компонента в лечении ишемической болезни сердца при сформированном гемодинамически незначимом стенозе отверстия аорты на фоне хронической сердечной недостаточности / Л.В. Курята, И.Л. Караванская, Ю.С. Кушнир // Лікар. справа. – 2011. – № 7-8. – С. 51-58.
- Лишневская В.Ю. Влияние карведилола на морфофункциональное состояние миокарда и гемореологические показатели у пациентов старшего возраста с сердечной недостаточностью, перенесших инфаркт миокарда / В.Ю. Лишневская, Н.Н. Коберник // Кровообіг і гемостаз. – 2009. – № 1-2. – С. 88-93.
- Пат. 57841 Україна, А61В 10/00. Спосіб визначення вмісту циркулюючих ендотеліальних клітин у плазмі крові / Сусла О.Б., Мисула І.Р.; заявник і патентовласник Державний вищий навчальний заклад Тернопільський державний медичний університет імені І.Я. Горбачевського. – № у 2010 11243; заявл. 20.09.2010; опубл. 10.03.2011, Бюл. № 5.
- Сусла О.Б. Кальцифікація клапанів серця у хворих на додіалізованому етапі хронічної хвороби нирок / О.Б. Сусла // Укр. ж. клін. та лаб. мед. – 2012. – Т. 7, № 1. – С. 204-209.
- Сусла О.Б. Структурно-функціональні зміни ендотелію і кальциноз серцевих клапанів у пацієнтів із хронічною хворобою нирок до проведення діалізу / О.Б. Сусла, І.Р. Мисула, А.І. Гоженко // Кровообіг та гемостаз. – 2011. – № 3-4. – С. 64-68.
- Charles O'Nelli W. Recent progress in the treatment of vascular calcification / W. Charles O'Nelli, Koba A. Lomashvili // Kidney Int. – 2010. – Vol. 78, № 12. – P. 1232-1239.
- Echocardiographic assessment of valve stenosis: EAE/ASE recommendations for clinical practice / H. Baumgartner, J. Hung, J. Bermejo [et al.] // J. Am. Soc. Echocardiogr. – 2009. – Vol. 22, № 1. – P. 1-23.
- Kendrick J. The role of phosphorus in the development and progression of vascular calcification / J. Kendrick, M. Chonchol // Am. J. Kidney Dis. – 2011. – Vol. 58, № 5. – P. 826-834.
- Mitochondrial reactive oxygen species promote p65 nuclear translocation mediating high-phosphate-induced vascular calcification in vivo and in vitro / M.-M. Zhao, M.-J. Xu, Y. Cai [et al.] // Kidney Int. – 2011. – Vol. 79, № 10. – P. 1071-1079.

**ВПЛИЯНИЕ КОМБИНАЦИИ АРГИНИНА ГЛУТАМАТА И МЕЛЬДОНИЯ НА ХРОНИЧЕСКОЕ ВОСПАЛЕНИЕ И ФУНКЦИЮ ЭНДОТЕЛИЯ У БОЛЬНЫХ С КАЛЬЦИФИКАЦИЕЙ КЛАПАНОВ СЕРДЦА НА ДОДИАЛИЗНОМ ЭТАПЕ ХРОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ ПОЧЕК***А.И. Гоженко, А.Б. Сусла, О.Л. Сидоренко*

**Резюме.** В статье приведены данные динамических исследований показателей структурно-функционального состояния эндотелия и маркеров воспаления у додиализных больных с кальцификацией клапанов сердца на фоне базисного лечения с включением донатора оксида азота аргинина глутамата и кардиологического препарата с антиоксидантными свойствами мeldonия. Показано, что 12-месячная комплексная терапия больных с клапанной кальцификацией в сравнении с больными, получающими стандартное лечение, более эффективно понижает проявления хронического воспаления, уменьшает степень повреждения эндотелия, улучшает вазорегулирующую функцию эндотелия и усиливает продукцию оксида азота. Сделан вывод о целесообразности сочетанного применения аргинина глутамата и мeldonия в комплексном лечении больных с кальцификацией клапанов сердца на додиализном этапе хронической болезни почек.

**Ключевые слова:** додиализная хроническая болезнь почек, кальцификация клапанов сердца, воспаление, дисфункция эндотелия, аргинина глутамат, мeldonий.

**THE EFFECT OF ARGININE GLUTAMATE AND MELDONIUM COMBINATION ON CHRONIC INFLAMMATION AND THE ENDOTHELIAL FUNCTION IN PATIENTS WITH CARDIAC VALVE CALCIFICATION ON THE PREDIALYSIS STAGE OF CHRONIC KIDNEY DISEASE***A.I. Gozhenko, O.B. Susla, O.L. Sydorenko*

**Abstract.** The paper presents the data of dynamic studies of the parameters of the structural-functional condition and inflammatory markers in predialysis patients with cardiac valve calcification against a background of basic treatment with the inclusion of nitrogen donor arginine glutamate and cardiological medicine with antioxidant properties – meldonium. It has been shown, that 12-month multimodality therapy of patients with valve calcification reduces the manifestations of chronic inflammation more effectively, diminishes the degree of endothelial damage, improves the vasoregulatory function of the endothelium and intensifies nitric oxide production as compared with patients who underwent standard treatment. A conclusion has been arrived at as to the expediency of a combined use of arginine glutamate and meldonium in the holiatriy of patients with cardiac valve calcification on the predialysis stage of chronic kidney disease.

**Key words:** predialysis chronic kidney disease, cardiac valve calcification, inflammation, endothelial dysfunction, arginine glutamate, meldonium.

State Enterprise “Ukrainian Scientific-Research Institute of Transport Medicine of MPH of Ukraine” (Odesa)  
I.Ya. Horbachevskiy State Medical University (Ternopil, Ukraine)

Рецензент – проф. Л.О. Зуб

Buk. Med. Herald. – 2012. – Vol. 16, № 3 (63), part 2. – P. 83-88

Надійшла до редакції 13.08.2012 року

---

© А.И. Гоженко, О.Б. Сусла, О.Л. Сидоренко, 2012

УДК 612.46

*А.И. Горанский<sup>1</sup>, И.А. Виноградова<sup>2</sup>***ИЗМЕНЕНИЯ ОСМО- И ИОНОРЕГУЛИРУЮЩЕЙ ФУНКЦИЙ ПОЧЕК У КРЫС С РАЗЛИЧНЫМ ФУНКЦИОНАЛЬНЫМ СОСТОЯНИЕМ ЭПИФИЗА**

<sup>1</sup>Карельская государственная педагогическая академия,

<sup>2</sup>Петрозаводский государственный университет, Россия

---

**Резюме.** Содержание молодых самцов крыс в постоянном или естественном освещении Карелии («Белые ночи») в течение четырех месяцев приводит к однонаправленным нарушениям функций почек. Изменение фотопериода в сторону увеличения световой фазы не оказывает прямого влияния на почки, но приводит к гипофункции эпифиза, что отражается на гор-

мональной регуляции гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы и является причиной выявленных нарушений.

**Ключевые слова:** постоянное освещение, естественное освещение, осморегулирующая функция, ионорегулирующая функция почек, эпифиз.

---

© А.И. Горанский, И.А. Виноградова, 2012



**Введение.** Исследование осмо- и ионорегулирующей функций является одним из наиболее важных критериев для суждения о сохранности почки как органа [1]. Известно, что суточные и сезонные биоритмы участвуют в регуляции водно-солевого обмена [2, 5]. Вклад эпифиза в организацию суточных и сезонных колебаний физиологических функций организма представляется очевидным и считается наиболее значимым физиологическим свойством шишковидной железы [3, 7].

**Цель.** Исследовать осмо- и ионорегулирующую функции почек у молодых крыс на фоне функционального гипопинеализма за счет нарушения циркадианного ритма.

**Материал и методы.** Эксперименты проведены на 150 крысах-самцах, которые с одномесячного возраста были разделены на три группы и содержались при различных световых режимах в течение трех месяцев. Первая группа находилась при постоянном искусственном освещении (750 лк; LL); вторая – в условиях естественного освещения Северо-запада России («белые ночи» в весенне-летний период с постепенным уменьшением светового дня к сентябрю; NL-Spring); третья – при искусственно созданном стандартном фиксированном чередующимся режиме освещения (750 лк; 12 часов свет и 12 часов темнота, контроль; LD). Ежемесячно крыс взвешивали, помещали в обменные клетки для сбора суточной мочи, производили забор крови из хвостовой вены. Работа выполнена с соблюдением международных принципов Хельсинской декларации о гуманном отношении к животным.

**Результаты исследования и их обсуждение.** У крыс-самцов группы LD показатели диуреза на 100 г веса животных ( $V$ ), экскреция осмотически свободной воды ( $C_{H_2O}$ ), концентрация осмотически активных веществ в плазме ( $P_{OSM}$ ), очищение плазмы от осмотически активных веществ ( $C_{OSM}$ ) и экскреция осмотически активных веществ ( $E_{OSM}$ ) достоверно снижались от первого месяца к четвертому, что соответствует физиологическим нормам и указывает на завершение формирования осморегулирующей функции почек в постнатальном онтогенезе. Хотя содержание  $Na^+$  и  $K^+$  в крови достоверно не изменялось, содержание ионов калия в моче ( $U_K$ ), минутная экскреция натрия и калия ( $E_{Na}$ ,  $E_K$ ), очищение плазмы от ионов натрия и калия ( $C_{Na}$ ,  $C_K$ ) понижались к четвертому месяцу и соответствовали возрастным изменениям, происходящим при формировании почек в постнатальном онтогенезе [6]. В одномесячном возрасте у самцов группы LL по сравнению с контрольными значениями были достоверно снижены диурез ( $V$ ), очищение осмотически свободной воды ( $C_{H_2O}$ ), экскреция осмотически активных веществ ( $E_{OSM}$ ), наблюдалась тенденция к снижению очищения плазмы от осмотически активных веществ ( $C_{OSM}$ ). В LL режиме к четвертому месяцу достоверно снижались величина диуреза на 100 г веса ( $V$ ) и очищение осмотически свободной воды ( $C_{H_2O}$ ). По сравнению со зна-

чениями у крыс группы LD в 4-месячном возрасте, у самцов группы LL наблюдалось достоверное снижение осмотического клиренса ( $C_{OSM}$ ) за счет повышения осмолярности крови ( $P_{OSM}$ ). У одномесячных крыс, содержащихся в LL условиях, по сравнению с аналогичными показателями ионного обмена у самцов группы LD уже в этом возрасте были достоверно ниже экскреция натрия и калия ( $E_{Na}$ ,  $E_K$ ) и очищение плазмы от натрия и калия ( $C_{Na}$ ,  $C_K$ ); к четвертому месяцу достоверно снижались содержание калия в моче ( $U_K$ ), очищение плазмы от ионов натрия и калия ( $C_{Na}$ ,  $C_K$ ) и концентрационный индекс калия ( $U/P_K$ ) с одновременным увеличением натрий-калиевого коэффициента мочи ( $Na/K_{ur}$ ). По сравнению с режимом LD у крыс этой группы были повышены содержание натрия и калия в моче ( $U_{Na}$ ,  $U_K$ ). В условиях естественного освещения (апрель, продолжительность дня 16,4 ч) у одномесячных крыс был достоверно снижен показатель экскреции осмотически свободной воды ( $C_{H_2O}$ ), остальные параметры находились на уровне показателей контрольной группы. К четвертому месяцу (июль, «белые ночи», продолжительность светового дня 24 ч) диурез ( $V$ ), очищение плазмы от осмотически активных веществ ( $C_{OSM}$ ) и экскреция осмотически активных веществ ( $E_{OSM}$ ) снижались по сравнению с параметрами в одномесячном возрасте. По сравнению с контрольными показателями в LD режиме в четыре месяца у крыс группы NL-Spring значения диуреза ( $V$ ) и осмотического клиренса ( $C_{OSM}$ ) были достоверно ниже, а экскреция осмотически свободной воды имела тенденцию к снижению. У самцов в условиях NL-Spring в возрасте одного месяца ионорегулирующая функция почек соответствовала таковой в контрольной группе животных. К 4-му месяцу в условиях постоянно увеличивающейся продолжительности светового дня показатели натрийуретической и калийуретической функций почек соответствовали таковым в условиях постоянного освещения. Таким образом, возрастная динамика ионорегулирующей функции у крыс под воздействием весенне-летнего фотопериодизма Карелии подобна изменениям, возникающим под влиянием круглосуточного освещения, однако возрастные изменения проявляются позже и прогрессируют медленнее.

### Вывод

Полученные нами данные указывают на то, что при длительном гипопинеализме, индуцированном содержанием молодых крыс в условиях круглосуточного освещения или «белых ночей», развиваются изменения функций почек, которые можно расценивать как ускоренное созревание почечного аппарата с одновременным нарушением водно-солевого равновесия. Вероятно, что прямого влияния на почки нарушения светового режима не оказывают, но изменение нормального фотопериода в сторону увеличения световой фазы является стрессовым воздействием на организм, которое отражается на гормональной регуляции

гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы, что в свою очередь приводит к изменению ионо- и осморегулирующей функций [4].

#### **Перспективы дальнейших исследований.**

Подводя итоги проведенных экспериментов, можно сказать, что существующие сдвиги в выработке гормонов, оказывающих влияние на выведение и распределение электролитов в организме, могут быть одной из причин описанных изменений функций почек, что требует дальнейшего изучения.

*Работа выполнена при финансовой поддержке Программы стратегического развития ПетрГУ в рамках реализации комплекса мероприятий по развитию научно-исследовательской деятельности.*

#### **Литература**

1. Брюханов В.М. Методические подходы к изучению функции почек в эксперименте на животных / В.М. Брюханов, Я.Ф. Зверев, В.В. Лампатов, А.Ю. Жариков // Нефрология. – 2009. – Т. 13, № 3. – С. 52-62.
2. Брюханов В.М. Роль почки в регуляции суточных ритмов организма / В.М. Брюханов, А.Я. Зверева // Нефрология. – 2010. – Т. 10, № 3. – С. 17-31.
3. Букалев А.В. Световое загрязнение увеличивает заболеваемость и смертность от различных причин у самцов крыс / А.В. Букалев, И.А. Виноградова, М.А. Забежинский [и др.] // Усп. геронтол. – 2012. – Т. 25, №1. – С. 49-56.
4. Горанский А.И. Влияние световых режимов на осмо- и ионорегулирующую функции почек у молодых крыс / А.И. Горанский, Е.Ю. Барсукова // Мед. академ. ж. – 2005. – Т. 5 (прилож.7), № 3. – С. 20-22.
5. Слепушкин В.Д. Механизмы нарушений водно-электролитного обмена и их коррекция при неотложных состояниях / В.Д. Слепушкин, Г.К. Золоев. – Томск: Изд-во Томского ун-та, 1986. – 175 с.
6. Шейман Д.А. Патология физиологии почки. – М. – СПб.: Изд-во “Бином” – “Невский диалект”, 1999. – 208 с.
7. Vinogradova I.A. Circadian disruption induced by light-at-night accelerates aging and promotes tumorigenesis in rats / I.A. Vinogradova, V.N. Anisimov, A.V. Bukalev [et al.] // Aging. – 2009. – Vol. 1, № 10. – P. 855-865.

### **ЗМІНИ ОСМО- І ІОНОРЕГУЛЮВАЛЬНОЇ ФУНКЦІЙ НИРОК У ЩУРІВ З РІЗНИМ ФУНКЦІОНАЛЬНИМ СТАНОМ ЕПІФІЗА**

*А.І. Горанський, І.А. Виноградова*

**Резюме.** Утримання молодих самців-щурів у постійному або природному освітленні Карелії («Білі ночі») протягом чотирьох місяців призводить до односпрямованих порушень функцій нирок. Зміна фотоперіоду в бік збільшення світлової фази не має прямого впливу на нирки, але призводить до гіпофункції епіфіза, що відбивається на гормональній регуляції гіпоталамо-гіпофізарно-надниркової системи і є причиною виявлених порушень.

**Ключові слова:** постійне освітлення, природне освітлення, осморегулювальна функція, іонорегулювальна функція нирок, епіфіз.

### **CHANGES OF THE OSMO- AND ION-REGULATING FUNCTIONS OF THE KIDNEYS IN RATS WITH A DIFFERENT FUNCTIONAL CONDITION OF THE EPIPHYSIS**

*A.I. Goransky, I.A. Vinogradova*

**Abstract.** Keeping young male rats under the conditions of constant or natural lighting of Karelia («White nights») within the period of four months leads to unidirectional disorders of the kidney functions. A change of the photoperiod towards an increase of the light phase does not exert a direct influence on the kidneys, but entails a hypofunction of the epiphysis which affects the hormone regulation of the hypothalamo-hypophysal-adrenal system and becomes a reason of revealed disorders.

**Key words:** constant lighting, natural lighting, osmoregulatory kidney function, ionoregulatory kidney function, epiphysis

Karelian State Pedagogical Academy (Petrozavodsk, Russia)  
State University (Petrozavodsk, Russia)

Рецензент – проф. І.І. Заморський

Buk. Med. Herald. – 2012. – Vol. 16, № 3 (63), part 2. – P. 88-90

Надійшла до редакції 10.08.2012 року

УДК 616.98:578.828.6;612.017;616.61

*О.П. Горобець, А.И. Гоженко, В.С. Гойдык***ОСОБЕННОСТИ ВИЧ-АССОЦИИРОВАННОЙ НЕФРОПАТИИ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ СТЕПЕНИ ИММУННОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ**ГП «Украинский НИИ медицины транспорта МЗ Украины»,  
Одесский областной Центр по профилактике и борьбе со СПИДом, г. Одесса, Украина

**Резюме.** Целью нашего исследования являлось выявление, изучение и анализ клинической картины, лабораторных и морфологических исследований почек у больных с ВИЧ-инфекцией с учетом степени иммунной недостаточности. Обследовали 119 больных, нахо-

дившихся на стационарном лечении в Одесском областном Центре по профилактике и борьбе со СПИДом.

**Ключевые слова:** ВИЧ-ассоциированная нефропатия, хроническая болезнь почек, почечная недостаточность.

**Введение.** В настоящее время ВИЧ-инфекция/СПИД является одной из наиболее важных и острых проблем в мире [1-4]. Украина, по данным ВОЗ, считается одной из неблагоприятных стран в Европе по распространению ВИЧ-инфекции/СПИДа [5]. Как известно, почки являются одним из органов мишеней при СПИДе, что приводит к развитию так называемой ВИЧ-нефропатии [6]. Ранее нами было показано, что поражение почек у больных СПИДом встречается в 71 % случаев [7, 8]. Между тем, эти выводы основаны в основном на данных о наличии мочевого синдрома. При этом длительность мочевого синдрома более трех месяцев позволяет судить о формировании хронической болезни почек (ХБП) [9].

**Цель исследования.** Выявление, изучение и анализ клинической картины, лабораторных и морфологических исследований почек у больных с ВИЧ-инфекцией с учетом степени иммунной недостаточности.

**Материал и методы.** Материалом настоящего исследования послужили данные, полученные при обследовании 119 больных, находившихся на стационарном лечении в Одесском областном Центре по профилактике и борьбе со СПИДом. При анализе данных учитывали клиническую и патогенетическую стадию ВИЧ-инфекции, наличие оппортунистической инфекции, сопутствующую патологию, данные лабораторных методов исследования. Морфологические исследования почек проведены на материале, полученном от 53 умерших больных СПИДом и семи больных (группа сравнения), у которых ВИЧ/СПИД не был выявлен, но сопутствующим заболеванием был пиелонефрит. Оценивали изменения в корковом и мозговом веществе почек.

**Результаты исследования и их обсуждение.** Согласно классификации ВОЗ по клиническим стадиям ВИЧ-инфекции из 119 больных в III стадии было 5 человек, что составило 4,2 % и в IV стадии – 114 (95,8 %) больных. По степени иммунологической недостаточности, в зависимости от абсолютного количества CD4-Т-лимфоцитов, отмечали: уровень CD4 более 500 мкл<sup>-1</sup> у 7 (5,9 %) больных, от 500 до 200 мкл<sup>-1</sup> – у 25 (21 %), 200 – 50 мкл<sup>-1</sup> – у 57 человек (47,9 %), менее 50 мкл<sup>-1</sup> – у 30 (25,2 %) пациен-

тов. Из 119 больных повышение уровня креатинина было отмечено у 39 (32,77 %) больных. Анализируя наличие почечных жалоб, у больных СПИДом отметили, что у всех пациентов жалобы определялись в 37,81 % случаев, а у больных с гиперкреатининемией у – 51,26 %. Наличие признаков мочевого синдрома в общей группе больных отмечалось в 82 % случаев. При этом он имел следующую характеристику: протеинурия выявлена у 86 человек (72,27 %), цилиндрурия – у 66 (55,46 %), лейкоцитурия – у 56 больных (47,06 %) и эритроцитурия – у 45 (37,83 %). Диагноз пиелонефрит был установлен у 98 человек (82,35 %). Средний показатель уровня креатинина крови при поступлении составил 87,97±6,26 мкмоль/л, а при выписке – 99,85±8,92 мкмоль/л. Это свидетельствует о том, что степень нарушения функции почек увеличивается даже при успешном лечении СПИДа.

Анализируя результаты нашей работы, мы отметили, что нарушение функций почек, с развитием ВИЧ-ассоциированной нефропатии наблюдается у большинства больных СПИДом. Причем, у 82 % они верифицируются клиническим диагнозом пиелонефрит. Однако, независимо от степени поражения функций почек одинаковое течение клинической картины у больных СПИДом. Особенностью является то, что степень нарушения не имеет четкие характеристики проявления. Также мы видим, что у части больных поражения почек не диагностируются клинически, а обнаруживаются лишь при лабораторных исследованиях, что приводит в дальнейшем к формированию явлений почечной недостаточности без клинической верификации.

Проведенные морфологические исследования ткани почек умерших больных СПИДом с сопутствующим пиелонефритом отмечают диффузные, глубокие структурные изменения элементов коркового и мозгового вещества. В почечных тельцах имеют место: гидropические изменения эндотелиоцитов, фрагментация волокон наружной мембраны, появление коллоидных включений в боуменовых пространствах. В проксимальных канальцах отмечаются пикноз ядер эпителиоцитов, изменение форм и размеров их тел, набухание мембран канальцев и фрагмента-

ція их волокон. Інтерстицій коркового речовина збільшена за рахунок коллоїдних включень і волокнистих структур, а лімфоїдних елементів, і тим більше их інфільтрації, практично не виявлено.

#### Выводи

1. Розвиток ВІЧ-асоційованої нефропатії спостерігається в більшості випадків у хворих СПИДом. Особливістю перебігу захворювання є стерте клінічне перебіг. При цьому особливістю структурних порушень в нирках є їх дистрофічно-атрофічний характер з переважним ураженням епітелію проксимальних каналців і відсутністю лімфоцитарної інфільтрації коркового речовина нирки.

2. Частота і тривалість порушень функцій нирок і явлень азотемії, пов'язаних з морфологічними змінами, свідчать про формування у хворих хронічної хвороби нирок, як наслідок прогресування патологічного процесу в нирках.

#### Перспективи дальніших досліджень.

Всі вищесказанне свідчить про те, що необхідні дальніші дослідження патології нирок у хворих СПИДом, які будуть спрямовані на вивчення стану функціонального резерву нирок з урахуванням проводимого лікування.

#### Литература

1. Белозеров Э.С. ВІЧ-інфекція / Э.С. Белозеров, Э.И. Змушко – [2-е изд.]. – СПб: Питер, 2003. – 368 с.

2. Лобзин Ю.В. ВІЧ-інфекція: Клініка, діагностика, лікування / Ю.В. Лобзин, К.В. Жданов, В.Л. Пастушенков. – СПб: Фолиант, 2003. – 144 с.
3. Aral S.O. Advances in multilevel approaches to understanding the epidemiology and prevention of sexually transmitted infections and HIV: an overview / S.O. Aral, N.S. Padian, K.K. Holmes // J. Infect Dis. – 2005. – № 191 (1). – Р. 1-6.
4. Sexually transmitted infections/HIV/AIDS programme. WHO/Europe survey on HIV/AIDS and antiretroviral therapy: 31 December 2006. Copenhagen, WHO Regional Office for Europe. – 2007.
5. Бочкова Л.В. Розвиток епідемії ВІЛ-інфекції/СНІДу в Одеській області. Інфекційний контроль / Л.В. Бочкова, А.В. Немцов. – 2007. – С. 3-10.
6. Нефрологія: національне керівництво / Під ред. Мухина. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2009. – 720 с.
7. Гоженко А.И. Мочевої синдром у ВІЧ-інфікованих хворих в стадії СПИДа / А.И. Гоженко, О.П. Горобець, В.С. Гойдык [и др.] // Нефрологія. – 2008. – № 12 (4). – С. 54-58.
8. Гоженко А.И. Пієлонефрит у ВІЛ-інфікованих хворих у стадії СНІДу / А.И. Гоженко, О.П. Горобець, В.С. Гойдык [та ін.] // Дерматовенерологія. Косметологія. Сексопатологія. – 2008. – № 1-2 (11). – С. 233-236.
9. Смирнов А.В. Хронічна хвороба нирок: на шляху до єдинства представлень / А.В. Смирнов, А.М. Есаян, И.Г. Каюков // Нефрологія. – 2002. – № 6 (4). – С. 11-17.

## ОСОБЛИВОСТІ ВІЛ-АСОЦІЙОВАНОЇ НЕФРОПАТІЇ ЗАЛЕЖНО ВІД СТУПЕНЯ ІМУННОЇ НЕДОСТАТНОСТІ

*О.П. Горобець, А.И. Гоженко, В.С. Гойдык*

**Резюме.** Метою нашого дослідження було виявлення, вивчення та аналіз клінічної картини, лабораторних і морфологічних досліджень нирок у хворих з ВІЛ-інфекцією з урахуванням ступеня імунної недостатності. Обстежили 119 осіб, які перебували на стаціонарному лікуванні в Одеському обласному Центрі з профілактики та боротьби зі СНІДом.

**Ключові слова:** ВІЛ-асоційована нефропатія, хронічна хвороба нирок, ниркова недостатність.

## FEATURES OF HIV-ASSOCIATED NEPHROPATHY, DEPENDING ON THE DEGREE OF IMMUNOLOGICAL INSUFFICIENCY

*O.P. Gorobets, A.I. Gozhenko, V.S. Goydyk*

**Abstract.** The purpose of our research was a detection study and analysis of clinical, laboratory and morphological studies of the kidneys in patients with HIV infection, taking into account the degree of immune deficiency. A total of 119 patients undergoing an inpatient treatment at the Odessa Regional Center of Prophylaxis and Struggle against AIDS, have been examined.

**Key words:** HIV-associated nephropathy, chronic renal disease, kidney insufficiency.

State Enterprise "Ukrainian Research Institute of Transport Medicine"  
of the Ukrainian Ministry of Health Care (Odessa),  
Regional Center of Prophylaxis and Struggle against AIDS (Odessa, Ukraine)

Рецензент – проф. Л.О. Зуб

Buk. Med. Herald. – 2012. – Vol. 16, № 3 (63), part 2. – P. 91-92

Надійшла до редакції 10.08.2012 року

УДК 616.61-008.64:591.133.33-085

О.М. Горошко

## ВПЛИВ КОРВІТИНУ І ЛІПОФЛАВОНУ НА ТКАНИННУ ПРОТЕОЛІТИЧНУ АКТИВНІСТЬ В ОРГАНІЗМІ ЩУРІВ

Буковинський державний медичний університет, м. Чернівці, Україна

**Резюме.** В експерименті на білих щурах вивчено вплив препаратів кверцетину водорозчинного корвітину та ліпосомального ліпофлаону на протеолітичну активність плазми крові, сечі та тканини нирок щурів за умов норми. Препарати вводили внутрішньоочеревинно в дозі 8 мг/кг одноразово. Доведено, що корвітин та

ліпофлаон не збільшують тканинну протеолітичну активність у тварин.

**Ключові слова:** гостра ниркова недостатність, корвітин, протеолітична активність.

**Вступ.** У нормі існує динамічна рівновага між активністю протеаз та їх інгібіторів. Надмірна активація системи необмеженого протеолізу є важливою патогенетичною ланкою в розвитку деструктивних, запальних та алергічних реакцій [4, 8]. Протеолітичні ферменти беруть участь не тільки в розщепленні білків у тканинах і травному тракті, але і мають регульовальне значення, оскільки є одним із механізмів біологічного контролю функцій органів і тканин організму [3, 5]. Зміни в діяльності нирок можуть викликати порушення процесів протеолізу та навпаки [10].

**Мета дослідження.** Вивчити вплив препаратів кверцетину на протеолітичну активність у сечі, плазмі крові та тканині нирок при одноразовому використанні препаратів за умов фізіологічної норми.

**Матеріал і методи.** Експериментальні дослідження проводилися на 21 нелінійних білих щурах масою 120-180 г. Піддослідні тварини були розподілені на такі групи: 1-ша – контроль: тваринам вводили внутрішньоочеревинно воду для ін'єкцій в об'ємі, що є еквівалентний кількості

розчину препаратів; 2-га – тварини, які одержували корвітин (водорозчинний препарат кверцетину); 3-тя – тварини, які одержували ліпофлаон (ліпосомальний препарат кверцетину).

Препарати корвітин та ліпофлаон вводили внутрішньоочеревинно в дозі 8 мг/кг у перерахунку на кверцетин [1, 6]. Вплив препаратів кверцетину на функцію нирок у тварин досліджували за умов водного навантаження організму. Тварин забивали шляхом декапітації, під легким ефірним наркозом, дотримуючись положень “Європейської конвенції по захисту хребетних тварин, яких використовують в експериментальних та інших наукових цілях” (Страсбург, 1986). Забій тварин проводили на 12, 24, 48 та 96 години експерименту. Матеріалами дослідження були сеча, плазма крові, сироватка крові, гомогенат нирки. Стан протеолітичної активності визначали на основі реакції з азосполуками [2, 7]. Результати досліджень обробляли статистично за допомогою програми “Statgraphics” з використанням t-критерію Стьюдента.

**Результати дослідження та їх обговорення.** Проведені нами дослідження показали, що після

Таблиця 1

**Вплив препаратів кверцетину на протеолітичну активність у плазмі крові щурів після одноразового введення (M±m, n=7)**

Показники, що вивчалися	Контроль	Корвітин	Ліпофлаон	Корвітин	Ліпофлаон
		на 12 год		на 24 год	
Лізіс азоальбуміну, E <sub>440</sub> /(мл год)	4,03±0,21	6,06±0,71 p <sub>1</sub> <0,05	6,00±0,13 p <sub>1</sub> <0,001	6,02±0,18 p <sub>1</sub> <0,001	6,10±0,24 p <sub>1</sub> <0,001
Лізіс азоказеїну, E <sub>440</sub> /(мл год)	4,41±0,28	6,12±0,15 p <sub>1</sub> <0,001	6,15±0,14 p <sub>1</sub> <0,001	6,49±0,14 p <sub>1</sub> <0,001	6,09±0,15 p <sub>1</sub> <0,001
Лізіс азоколу, E <sub>440</sub> /(мл год)	0,15±0,03	0,57±0,13 p <sub>1</sub> <0,01	0,38±0,04 p <sub>1</sub> <0,001	0,38±0,06 p <sub>1</sub> <0,01	0,33±0,03 p <sub>1</sub> <0,01
		на 48 год		на 96 год	
Лізіс азоальбуміну, E <sub>440</sub> /(мл год)	4,03±0,21	7,16±0,16# p <sub>1</sub> <0,001	6,04±0,19 p <sub>1</sub> <0,001	6,10±0,17 p <sub>1</sub> <0,001	6,46±0,08 p <sub>1</sub> <0,001
Лізіс азоказеїну, E <sub>440</sub> /(мл год)	4,41±0,28	6,62±0,15 p <sub>1</sub> <0,001	6,38±0,15 p <sub>1</sub> <0,001	6,15±0,08 p <sub>1</sub> <0,01	6,14±0,24 p <sub>1</sub> <0,001
Лізіс азоколу, E <sub>440</sub> /(мл год)	0,15±0,03	0,36±0,04 p <sub>1</sub> <0,01	0,31±0,05 p <sub>1</sub> <0,05	0,33±0,03 p <sub>1</sub> <0,01	0,30±0,05 p <sub>1</sub> <0,05

Примітка. 1. p<sub>1</sub> – вірогідність різниць показників порівняно з контролем; 2. # – зміни статистично значущі порівняно з введенням іншого препарату кверцетину (p≤0,05)

Таблиця 2

**Вплив препаратів кверцетину на протеолітичну активність у сечі щурів  
після одноразового уведення ( $M \pm m$ ,  $n=7$ )**

Показники, що вивчалися	Контроль	Корвітин	Ліпофлавон	Корвітин	Ліпофлавон
		на 12 год		на 24 год	
Лізіс азоальбуміну, $E_{440}/(мл \cdot год)$	5,56±0,14	6,19±0,20 $p_1 < 0,05$	6,06±0,41	6,22±0,16 $p_1 < 0,01$	6,20±0,21 $p_1 < 0,05$
Лізіс азоказеїну, $E_{440}/(мл \cdot год)$	5,61±0,19	5,91±0,27	6,18±0,14 $p_1 < 0,05$	6,17±0,14 $p_1 < 0,05$	6,22±0,17 $p_1 < 0,05$
Лізіс азоколу, $E_{440}/мл \cdot год$	0,09±0,02	0,26±0,03 $p_1 < 0,001$	0,20±0,02 $p_1 < 0,001$	0,36±0,05 $p_1 < 0,001$	0,48±0,44
		на 48 год		на 96 год	
Лізіс азоальбуміну, $E_{440}/(мл \cdot год)$	5,56±0,14	6,19±0,11 $p_1 < 0,01$	6,21±0,14 $p_1 < 0,01$	6,33±0,30 $p_1 < 0,05$	5,97±0,09 $p_1 < 0,05$
Лізіс азоказеїну, $E_{440}/(мл \cdot год)$	5,61±0,19	6,28±0,14 $p_1 < 0,05$	6,09±0,10 $p_1 < 0,05$	6,23±0,21 $p_1 < 0,05$	6,08±0,11 $p_1 < 0,05$
Лізіс азоколу, $E_{440}/(мл \cdot год)$	0,09±0,02	0,21±0,02 $p_1 < 0,001$	0,18±0,01 $p_1 < 0,001$	0,19±0,02 $p_1 < 0,01$	0,15±0,03 $p_1 < 0,05$

Примітка. Умовні позначення такі ж, як у табл. 1

Таблиця 3

**Вплив препаратів кверцетину на протеолітичну активність тканини нирок щурів  
після одноразового уведення ( $M \pm m$ ,  $n=7$ )**

Показники, що вивчалися	Контроль	На 12 год експерименту		На 24 год експерименту	
		Корвітин	Ліпофлавон	Корвітин	Ліпофлавон
Лізіс азоальбуміну, $E_{440}/(мл \cdot год)$	49,9±1,4	57,3±2,5 $p_1 < 0,05$	56,3±2,9	57,9±1,2 $p_1 < 0,01$	59,5±1,6 $p_1 < 0,01$
Лізіс азоказеїну, $E_{440}/(мл \cdot год)$	51,1±1,1	63,7±0,7# $p_1 < 0,001$	57,1±0,6 $p_1 < 0,001$	63,1±2,3 $p_1 < 0,001$	59,0±1,1 $p_1 < 0,001$
Лізіс азоколу, $E_{440}/(мл \cdot год)$	1,61±0,33	5,97±0,70# $p_1 < 0,001$	4,15±0,33 $p_1 < 0,001$	5,06±0,57 $p_1 < 0,001$	5,76±0,36 $p_1 < 0,001$
		на 48 год		на 96 год	
Лізіс азоальбуміну, $E_{440}/(мл \cdot год)$	49,9±1,4	57,1±1,9 $p_1 < 0,01$	55,5±1,5 $p_1 < 0,05$	56,6±2,3 $p_1 < 0,05$	54,2±1,0 $p_1 < 0,05$
Лізіс азоказеїну, $E_{440}/(мл \cdot год)$	51,1±1,1	62,2±2,7 $p_1 < 0,01$	57,1±0,8 $p_1 < 0,001$	57,7±1,1 $p_1 < 0,01$	55,3±1,0 $p_1 < 0,05$
Лізіс азоколу, $E_{440}/(мл \cdot год)$	1,61±0,33	5,49±1,25 $p_1 < 0,05$	4,24±0,61 $p_1 < 0,01$	4,24±0,61 $p_1 < 0,01$	2,51±0,45

Примітка. Умовні позначення такі ж, як у табл. 1

застосування препаратів кверцетину спостерігалися зміни протеолітичної активності в організмі щурів. Так, при одноразовому уведенні корвітину протеолітична активність плазми крові (табл. 1) вірогідно зростала протягом всього експерименту порівняно з контролем.

Отже, інтенсивність лізису низькомолекулярних білків перевищувала контрольні показники: лізіс азоальбуміну зріс на 12 год у 1,5 раза, на 24 год – в 1,5 раза, на 48 год – в 1,8 раза, та на 96 год – в 1,5 раза. Протеолітична деструкція високомолекулярних білків, визначена за лізісом азоказеїну, збільшилась на 12 год в 1,4 раза, на 24 год – в 1,5 раза, на 48 год – в 1,9 раза, та на 96 год – в 1,4 раза. Колагенолітична активність плазми крові

за лізісом азоколу збільшувалась на 12 год у 3,8 раза, на 24 год – у 2,5 раза, на 48 год – у 2,4 раза, та на 96 год – у 2,2 раза.

При використанні ліпосомального ліпофлаво-ну, згідно з даними експерименту, показники були аналогічні. Показники розпаду азоальбуміну перевищували контрольні на 12 та 48 год в 1,5 раза, на 24 год – в 1,5 раза, та на 96 год експерименту – в 1,6 раза. Також спостерігали вірогідне підсилення лізису азоказеїну на 12 год у 1,4 раза, на 24 год – в 1,4 раза, на 48 год – у 1,5 раза, та на 96 год експерименту – в 1,4 раза. Показники розпаду азоколу під впливом препарату збільшувались порівняно з контролем: на 12 год – у 2,5 раза, на 24 год – у 2,2 раза, на 48 год більше, ніж у 2 рази, та на

96 год експерименту – у 2 рази порівняно з контролем. Під впливом препаратів змінювалась протеолітична активність і в сечі (табл. 2).

Після уведення корвітину ми спостерігали вірогідне підсилення лізису азоальбуміну на 12, 24, 48 і 96 год в 1,1 раза. Відповідно показники лізису азоказеїну зросли на 24, 48 і 96 год також в 1,1 раза. Показники розпаду азоколу під впливом препарату зросли порівняно з контролем на 12 год у 2,9 раза, на 24 год майже у 4 рази, на 48 год – у 2,3 раза, та на 96 год – у 2,1 раза. Під впливом ліпосомального кверцетину — ліпофлаванону – вірогідні зміни в лізису азоальбуміну зареєстровані на 24, 48 та 96 год експерименту відповідно в 1,1 раза.

Результати вивчення протеолітичної активності в тканині нирок (табл. 3) показали також зростання показників лізису азоальбуміну (при використанні корвітину на всіх етапах даного дослідження в 1,1 раза; та при використанні ліпофлаванону з 24 год в 1,1 раза відповідно). Підсилення деградації азоказеїну під впливом корвітину виявлено на 12, 24, 48 год у 1,2 раза, на 96 год – в 1,1 раза; а під впливом ліпофлаванону на 24 год – у 1,2 раза, та 12, 48 і 96 год – в 1,1 раза. Відповідно інтенсифікацію розпаду азоколу виявлено під впливом корвітину на 12 год – у 3,7 раза, 24 год – у 3,1 раза, на 48 год – у 3,4 раза, та на 96 год – у 2,6 раза; а під впливом ліпофлаванону на 12 год – у 2,6 раза, 24 год – у 3,6 раза та 48 год – у 2,6 раза.

Таким чином, уведення препаратів кверцетину сприяло зростанню показників протеолізу в досліджуваних тканинах, що, ймовірно, відбувалося внаслідок підвищення вмісту тканинних активаторів плазміногена. Корвітин і ліпофлаванон практично однаково впливали на протеолітичну активність при їх одноразовому уведенні, однак, дія корвітину проявлялась дещо інтенсивніше в тканині нирок на 12 год експерименту порівняно з ліпофлаваномом.

#### Висновок

Уведення препаратів кверцетину викликало зростання показників протеолізу в досліджених тканинах.

### ВЛИЯНИЕ КОРВИТИНА И ЛИПОФЛАВОНА НА ТКАНЕВУЮ ПРОТЕОЛИТИЧЕСКУЮ АКТИВНОСТЬ В ОРГАНИЗМЕ КРЫС

*А.М. Горошко*

**Резюме.** В эксперименте на белых крысах изучено влияние препаратов кверцетина водорастворимого корвитина и липосомального липофлаванона на протеолитическую активность плазмы крови, мочи и ткани почек крыс в условиях нормы. Препараты вводили внутривентриально в дозе 8 мг/кг однократно. Доказано, что корвитин и липофлаванон увеличивают тканевую протеолитическую активность у них.

**Ключевые слова:** острая почечная недостаточность, кверцетин, протеолитическая активность.

### THE IMPACT OF CORVITIN AND LIPOFLAVON ON THE TISSUE PROTEOLYTIC ACTIVITY IN RATS

*О.М. Horoshko*

**Abstract.** In an experiment on albino rats the effect of corvitin and lipoflavon on the proteolytic activity of the blood plasma, urine and the renal tissue of rats has been studied under normal conditions. Drugs were administered intraperito-

#### Література

1. Аракелян Н.Г. Профилактика та лікування гострої ниркової недостатності: пошук нових підходів / Н.Г. Аракелян, С.Ю. Штриголь // Вісн. фармації. – 2005. – № 4. – С. 52-55.
2. Балуда В.П. Физиология системы гемостаза / В.П. Балуда. – М.: Медицина, 1995. – 293 с.
3. Висоцька В.Г. Корекція мелатоніном циркадіанних порушень фібринолітичної та протеолітичної активності тканин нирок / В.Г. Висоцька В.П. Пішак, Т.І. Кметь // Бук. мед. вісник. – 2009. – Т. 13, № 4. – С. 62-66.
4. Веремеенко К.Н. Роль протеолиза в інвазии и метастазировании злокачественных опухолей (обзор литературы и собственных исследований) / К.Н. Веремеенко, Д.И. Заболотный, А.И. Кизим // Ж. Акад. мед. наук України. – 2002. – Т. 2. – С. 217-237.
5. Веремеенко К.Н. Протеолиз в норме и патологии / К.Н. Веремеенко, О.П. Голобородько, А.И. Кизим. – К.: Здоров'я, 1988. – 199 с.
6. Зупанець І.А. Дослідження гострої токсичності та середньоефективних доз кверцетину при парантеральному введенні в умовах розвитку ниркової недостатності у щурів / І.А. Зупанець, С.К. Шебеко, Д.С. Харченко // Фармакол. та лікар. токсикол. – 2009. – № 1 (8). – С. 28-32.
7. Момот А.П. Патология гемостаза. Принципы и алгоритмы клинико-лабораторной диагностики / А.П. Молот. – СПб.: ФормаТ, 2006. – 208 с.
8. Орлова О.А. Динаміка протеолітичної активності в тканині нирок щурів за умов окиснювального стресу / О.А. Орлова // Укр. мед. альманах. – 2002. – Т. 5, № 5. – С. 98-99.
9. Vitronectin dictates intraglomerular fibrinolysis in immune-mediated glomerulonephritis / L. Mesnard, C. Rafat, S. Vandermersch [et al.] // FASEB J. – 2011. – Vol. 25, № 10. – P. 3543-3553.

neally in a single dose of 8 mg/kg. It has been proved that corvitin and lipoflavon increase the tissue proteolytic activity in animals.

**Key words:** acute renal failure, quercetin, proteolytic activity.

Bukovinian State Medical University (Chernivtsi, Ukraine)

Рецензент – проф. І.І. Заморський

Buk. Med. Herald. – 2012. – Vol. 16, № 3 (63), part 2. – P. 93-96

Надійшла до редакції 27.08.2012 року

© О.М. Горшко, 2012

УДК 577.115:[616.12 + 616.36]-018:616.12-008

*Н.О. Горчакова, Р.С. Довгань, Т.С. Брюзгіна*

## ВПЛИВ БІПРОЛОЛУ НА ЖИРНОКИСЛОТНИЙ СПЕКТР ЛІПІДІВ НИРОК У ЩУРІВ ЗІ СПОНТАННОЮ АРТЕРІАЛЬНОЮ ГІПЕРТЕНЗІЄЮ

Національний медичний університет імені О.О. Богомольця, м. Київ, Україна

**Резюме.** Досліджували вплив біпрололу (біспрололу) на жирнокислотний склад ліпідів нирок у щурів зі спонтанною артеріальною гіпертензією протягом одного і трьох місяців. Встановлено, що після трьох місяців лікування спостерігається нормалізація

жирнокислотного складу ліпідів тканин нирок при дозі біпрололу 20 мг/добу.

**Ключові слова:** жирні кислоти, ліпіди, біпролол, спонтанна артеріальна гіпертензія.

**Вступ.** Артеріальна гіпертензія (АГ) характеризується не тільки високою поширеністю у світі, але й призводить до значного погіршення якості життя хворих за рахунок тяжкості наслідків її не-ефективного лікування: інфаркту міокарда, інсульту, хронічної ниркової недостатності і захворювань периферичних артерій, що зумовлює значні медичні, соціальні та економічні проблеми [5, 6, 7].

За сучасним представленням лікування АГ повинне призводити не тільки до зниження артеріального тиску, але й до гальмування ураження органів – мішеней, запобігання розвитку ускладнень і зниженню смертності хворих [7].

Упродовж останніх років за допомогою багаточисельних рандомізованих досліджень значно поглибилися розуміння фармакодинамічних і фармакокінетичних ефектів та метаболічних впливів β-адреноблокаторів [1]. Біпролол належить до нового класу β<sub>1</sub>-кардіоселективних адреноблокаторів, біодоступність становить 80-90%, за рекомендацією Європейської та Української асоціації кардіологів, біпролол хворим на артеріальну гіпертензію призначається один раз на добу [8, 9].

Для нормального функціонування біологічних мембран організму важливим є не тільки наявність жирних кислот (ЖК), серед яких розрізняють насичені (НЖК) та ненасичені (ННЖК) форми, а їх співвідношення. Шляхи метаболізму незамінних для організму речовин багатовекторні, тому і порушення обмінних процесів, які виникають у відповідь на їх перерозподіл, у різних структурах мають свої особливості [4].

Зміни в органах-мішенях при застосуванні антигіпертензивного препарату біпрололу в щурів зі спонтанною артеріальною гіпертензією вивчено

недостатньо. У плані продовження досліджень фармакології серцево-судинних лікарських засобів на кафедрі фармакології та клінічної фармакології продовжуються дослідження впливу антигіпертензивних лікарських засобів на рівень артеріального тиску в щурів зі спонтанною артеріальною гіпертензією при тривалому застосуванні [3].

**Мета дослідження.** Вивчити зміни жирнокислотного спектра ліпідів нирок у щурів зі спонтанною артеріальною гіпертензією (САГ) до і після застосування біпрололу методом газорідної хроматографії.

**Матеріал і методи.** Дослідження проведені на 36 щурах і з них 27 щурів зі САГ лінії НІСАГ масою 200 – 300 г та 9 нормотензивних, які утримувались у віварії НМУ ім. О.О. Богомольця. Тварин розподілили на чотири групи: 1-а група – 9 нормотензивних щурів, 2-а група – 9 щурів зі спонтанною артеріальною гіпертензією (САГ), 3-я група – 9 щурів зі спонтанною артеріальною гіпертензією, яким вводили біпролол (20 мг/кг) протягом одного місяця. 4-а група – 9 щурів зі спонтанною артеріальною гіпертензією, яким вводили біпролол (20 мг/кг) протягом трьох місяців. Тварин декапітували під хлоридно-уретановим наркозом. Тканини нирок гомогенізували у фізіологічному розчині, підготовку біологічного матеріалу і газохроматографічний аналіз ліпідів тканин нирок проводили за методикою [2].

У спектрі ЖК ліпідів ідентифіковано 9 найбільш інформативних ЖК: С 14:0 міристинову, С 16:0 пальмітинову, С 17:0 маргарінову, С 18:0 стеаринову – насичені, С 16:1 пальмітоолеїнову, С 18:1 олеїнову, С 18:2 лінолеву, С 18:3 ліноленову, С 20:4 арахідонову – ненасичені.



Таблиця 1

**Жирнокислотний склад ліпідів тканин нирок щурів зі спонтанною артеріальною гіпертензією після застосування біпрололу**

Назва ЖК	Контрольні	Гіпертензивні	Біпролол 1 місяць	Біпролол 3 місяці
C <sub>14:0</sub>	1,6±0,3	1,6±0,3	1,8±0,3	1,8±0,3
C <sub>15:0</sub>	1,2±0,3	0,5±0,1	0,4±0,1	1,4±0,1
C <sub>16:0</sub>	20,7±1,0	19,7±1,0	30,0±1,5*	20,3±1,4
C <sub>16:1</sub>	0,4±0,05	0,7±0,3	4,7±0,6*	1,1±0,5
C <sub>18:0</sub>	11,6±0,8	8,2±1,0*	8,9±1,0	8,9±0,8
C <sub>18:1</sub>	12,9±1,0	10,0±0,8	18,6±1,3*	12,1±1,0
C <sub>18:2</sub>	8,9±0,9	11,8±1,0*	15,4±1,1	10,2±1,1
C <sub>18:3</sub>	0,6±0,1	0,5±0,1	0,5±0,1	0,4±0,3*
C <sub>20:4</sub>	42,0±1,0	47,0±1,5*	19,7±1,5*	43,8±1,4
ΣНЖК	35,1±2,0	30,0±1,8*	41,1±2,1*	31,4±2,0
ΣННЖК	64,8±2,0	70,0±1,8*	58,9±2,1*	68,6±2,0
ΣПНЖК	51,5±1,8	59,3±1,6*	35,6±1,9*	54,4±1,8

Примітка \* –  $p < 0,05$  порівняно з контролем; ЖК – жирні кислоти, Σ – сумарна кількість, НЖК – насичені ЖК, ННЖК – ненасичені ЖК, ПНЖК – полі ненасичені ЖК

Піки ЖК ідентифікували шляхом порівняння з часом утримання піків стандартних ЖК. Кількісну оцінку ЖК ліпідів нирок щурів проводили методом нормування площин піків метильованих похідних ЖК і визначали їх склад у відсотках. Отримані результати обробляли методом варіаційної статистики із застосуванням програми "Microsoft Excel 2003" та з використанням t-критерію Стьюдента.

**Результати дослідження та їх обговорення.** Із даних таблиці № 1 бачимо, що співвідношення насичених та ненасичених ЖК відрізняється, в основному за рахунок вмісту есенційних ЖК (лінолевої та арахідонової), що зумовлює вірогідне збільшення рівня ненасичених ЖК та поліненасичених ЖК (ПНЖК).

Збільшення арахідонової ЖК спостерігали на тлі зниження стеаринової ЖК і зростання лінолевої ЖК, що свідчить про порушення ліпідного метаболізму і узгоджується з даними літератури.

Жирнокислотний склад ліпідів тканин нирок гіпертензивних щурів характеризується збільшеною ненасиченістю ліпідного комплексу за рахунок накопичення есенційних ЖК, що і зумовлює ріст ПНЖК і може слугувати однією з причин розвитку АГ.

При застосуванні протягом одного місяця біпрололу в щурів зі САГ нормалізації жирнокислотного спектра ліпідів нирок не спостерігається. Але при застосуванні протягом трьох місяців біпрололу в жирнокислотному складі ліпідів нирок у щурів зі САГ відбувається нормалізація співвідношення насичених і ненасичених ЖК за

рахунок відновлення вмісту есенційних ЖК, головним чином – арахідонової ЖК.

#### Висновки

1. Застосування біпрололу протягом одного місяця не викликає нормалізації порушень метаболізму жирних кислот у щурів зі спонтанною артеріальною гіпертензією.

2. Біпролол при застосуванні протягом трьох місяців викликає нормалізацію порушень метаболізму поліненасичених жирних кислот у нирках гіпертензивних щурів.

**Перспективи подальших досліджень.** Продовжується вивчення дії нових гіполіпідемічних засобів при комплексній фармакотерапії артеріальної гіпертензії у щурів зі спонтанною артеріальною гіпертензією.

#### Література

- Березин А.Е. Современные перспективы клинического применения блокаторов бета-адренорецепторов у пациентов с артериальной гипертензией, расширение или сужение терапевтического диапазона? / А.Е. Березин // Укр. мед. часопис. – 2007. – Т. 62, № 6. – С. 3-16.
- Губський Ю.І. Жирнокислотний склад ліпідів головного мозку щурів при токсичному ураженні 1,2 дихлоретаном та введення нікотинамідом / Ю.І. Губський, Л.В. Яніцька, Т.С. Брюзгіна // Сучасні пробл. токсикол. – 2005. – № 1. – С. 19-22.
- Довгань Р.С. Антигіпертензивна ефективність біпрололу у щурів зі спонтанною артеріальною гіпертензією / Р.С. Довгань // Наук. вісн.

- нац. мед. університету ім. О.О. Богомольця. – 2007. – № 1. – С. 49-51.
4. Загородній М.І. Зміни жирнокислотного спектру ліпідів у щурів зі спонтанною артеріальною гіпертензією / М.І. Загородній, Т.С. Брюзгіна, А.С. Свінцицький // Серце і судини. – 2008. – № 3 (23) – С. 80-83.
  5. Коваленко В.М. Артеріальна гіпертензія – медико-соціальна проблема / В.М. Коваленко // Інститут кардіології ім. М.Д. Стражеска АМН України. – К., 2002. – 101 с.
  6. Свіщенко Є.П. Виявлення та лікування артеріальної гіпертензії в Україні: реальність та перспективи / Є.П. Свіщенко // Укр. кардіол. ж. – 2010. – Додаток 1. – С. 13-15.
  7. Сіренко Ю.М. Артеріальна гіпертензія та супутня патологія / Ю.М. Сіренко. – Донецьк: Видавець Заславський О.Ю., 2010. – 384 с.
  8. Стаднюк Л. А. Кардіоселективний β-адреноблокатор біпролол / Л. А.Стаднюк, О. В. Лапшин // Здоров'я України. – 2003. – № 11. – С. 10-11.
  9. Ichihara S. Attenuation of oxidative stress and cardiac dysfunction by bisoprolol in an animal model of dilated cardiomyopathy / S. Ichihara, Y. Yamada, G. Ichihara // Biochem. Biophys. Res. Commun. – 2006. – Vol. 350. – P. 105-113.

### ВЛИЯНИЕ БИПРОЛОЛА НА ЛИПИДЫ ПОЧЕК У КРЫС ИЗ СПОНТАННОЙ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ

*Н.А. Горчакова, Р.С. Довгань, Т.С. Брюзгина*

**Резюме.** Изучено влияние бипролола (бисопролола) на жирнокислотный состав липидов почек гипертензивных крыс на протяжении одного и трёх месяцев. Установлено, что только после трёх месяцев лечения наблюдается нормализация жирнокислотного состава липидов тканей почек при дозе бипролола 20 мг/сутки.

**Ключевые слова:** жирные кислоты, липиды, бипролол, спонтанная артериальная гипертензия.

### THE EFFECT OF BIPROLOL ON THE LIPIDS OF THE KIDNEYS OF RATS WITH SPONTANEOUS ARTERIAL HYPERTENSION

*N.A. Horchakova, R.S. Dovgan, T.S. Briuzgina*

**Abstract.** The effect of biprolol (bisoprolol) on the fatty acid lipid spectrum of the kidneys in hypertensive rats during 1 and 3 months has been studied. It has been established that only after 3 months of therapy a normalization of the fatty acid content of lipids in the rat kidney tissues at a biprolol dose of 20 mg per day is observed.

**Key words:** fatty acids, lipids, biprolol, spontaneous arterial hypertension.

National Medical University Named after A.A. Bogomolets (Kyiv, Ukraine)

Рецензент – проф. І.І. Заморський

Buk. Med. Herald. – 2012. – Vol. 16, № 3 (63), part 2. – P. 96-98

Надійшла до редакції 05.06.2012 року

© Н.О. Горчакова, Р.С. Довгань, Т.С. Брюзгіна, 2012

УДК 616.61-085.38-073.27-036.3

*Є.М. Григор'єва*

### КЛІНІЧНА ЕФЕКТИВНІСТЬ НЕФРОТЕКТУ В КОРЕКЦІЇ НУТРИЦІЙНИХ РОЗЛАДІВ У ПАЦІЄНТІВ НА ГЕМОДІАЛІЗІ

ДУ «Інститут нефрології НАМН України», м. Київ, Україна

**Резюме.** Пацієнти на гемодіалізі складають велику групу, що отримують штучне харчування. Нутриційна програма для цих осіб розглядає не тільки метаболічні порушення, пов'язані з нирковою недостатністю і супу-

тніми ускладненнями, а й порушеннями нутриційного балансу, зумовленого гемодіалізою процедурою.

**Ключові слова:** парентеральне харчування, хронічна хвороба нирок, гемодіаліз, білково-енергетична недостатність, нефротект.

**Вступ.** Білково-енергетична недостатність (БЕН) – загальна проблема в пацієнтів із термінальною нирковою недостатністю [1]. Серйозні порушення харчування діагностуються в 10 % і

помірні у 33 % хворих [2]. Їх причиною є неадекватний діаліз, зменшення вживання білків і калорій, зниження апетиту, втрата амінокислот у діалізат та катаболічні фактори такі, як ацидоз, гі-

© Є.М. Григор'єва, 2012

перпаратиреоз, резистентність до інсуліну [3]. Коморбідні фактори (діабет, кардіоваскулярні хвороби та інші) також призводять до розвитку БЕН. Рівень альбуміну < 25 г/л асоційований із більш як 10-кратним підвищенням смертності [4]. Для покращання нутриційного статусу в гемодіалізних пацієнтів може бути використане інтрадіалізне парентеральне харчування (ІДПХ), ефективність якого доведена в дослідженнях [5]. ІДПХ рекомендовано особам, які не переносять харчових добавок, або якщо дієтичні рекомендації і терапія дієтичними ентеральними сумішами виявилася неефективною.

**Мета дослідження.** Вивчити ефективність препарату нефротект при лікуванні розладів нутриційного статусу (НС) у гемодіалізних пацієнтів.

**Матеріали і методи.** Для дослідження відібрано 20 пацієнтів із порушенням НС. Демографічні дані, показники альбуміну сироватки крові та суб'єктивної глобальної оцінки (СГО) представлені в таблиці 1.

Критерієм включення пацієнта в дослідження були одна або більше перерахованих умов: концентрація альбуміну крові менше 34 г/л; втрата більше 10 % маси тіла протягом шести місяців або індекс маси тіла < 19 кг/м<sup>2</sup>; визначення порушення харчування за СГО; задокументований діагноз порушення функціонування гастроінтестинального тракту (гастропарез, синдром мальабсорбції і т.д.).

У кожного пацієнта визначалася суха маса тіла і альбумін сироватки крові при включенні в дослідження через один, три і шість місяців після початку лікування нефротектом. Аналогічно, на початку і впродовж терапії оцінювалася зміна НС за методикою СГО. Методика СГО представляє бальну оцінку апетиту, втрати маси тіла, м'язової маси, підшкірної жирової клітковини [6]. Бали за всіма пунктами сумуються і визначається вид порушення харчування. Упродовж усього курсу лікування контролювалися артеріальний тиск, гемоглобін, функція печінки (білірубін, АлТ, АсТ), електроліти крові, тригліцериди, діалізний індекс Kt/v. Всі перераховані показники впродовж трьох місяців дослідження не виходили за рамки допустимих меж.

Першій групі пацієнтів призначили розчин нефротекту 500 мл у 3 рази на тиждень упродовж 4 год сеансу гемодіалізу. Розрахунок дози препарату 5 мл/кг/сеанс діалізу. Препарат вводився в

ловник діалізного апарата. Лікування тривало три місяці. Група порівняння дотримувалася дієтичних рекомендацій і ніякої іншої нутриційної корекції не отримувала.

**Результати дослідження та їх обговорення.** Всі 10 пацієнтів, що отримували нефротект, завершили дослідження. Небажаних ефектів і побічних реакцій не зафіксовано в жодного пацієнта. У таблиці 2 наведені середні цифри оцінених показників нутриційного статусу у двох групах пацієнтів.

**Оцінка сухої маси.** Відмічено вірогідне збільшення сухої маси тіла в першій групі пацієнтів через один, три і шість місяців лікування. Середня суха маса на початок лікування становила 66,4±3,3 кг. Через один місяць лікування суха маса становила 67,2±3,3 кг (p<0,001), через три місяці – 68,4±3,3 кг (p<0,001), через шість місяців – 70±3,0 кг (p<0,001). Відповідно від початку лікування через один місяць лікування нефротектом вага збільшилася на 1 %, через три місяці – на 3 % і максимальний приріст маси зафіксовано через шість місяців після початку лікування – на 5 %. У групі порівняння не зафіксовано вірогідного збільшення сухої маси: на початку дослідження 57,6±2,5 кг, через один місяць – 57,5±2,5 кг, через три місяці – 58,1±2,6 кг, через шість місяців – 57,7±2,3 кг (рис. 3). Необхідно зазначити, що позитивна динаміка маси тіла продовжувалася навіть після припинення лікування до шести місяців, що свідчить про нормалізуючий вплив нефротекту на механізми розвитку БЕН.

**Альбумін сироватки.** Динаміка рівня альбуміну в першій групі пацієнтів: до лікування – 36,2±2,7 г/л, через один місяць лікування нефротектом – 36,4±3,0 г/л, через три місяці лікування – 39,4±1,6 г/л та через шість місяців після початку лікування нефротектом – 40,4±1,2 г/л. Вірогідне підвищення рівня альбуміну відбулося тільки після трьох місяців лікування (p<0,001). Проте вірогідний і максимальний приріст альбуміну зафіксовано через шість місяців від початку терапії нефротектом (p<0,001). На відміну від першої групи в групі порівняння не відмічено вірогідного збільшення альбуміну: до лікування – 38,9±2 г/л, через один місяць – 38,4±1,8 г/л, через три місяці лікування – 37,3±2,5 г/л, через шість місяців – 38,6±2,1 г/л (p>0,005).

Таблиця 1

## Характеристика пацієнтів, включених у дослідження (n=20)

Ознака	Група Нефротект	Група порівняння
n чоловіків / n жінок	8/2	6/4
Середній вік, діапазон віку (років)	54 (35-63)	52 (30-65)
Середня маса тіла (кг), діапазон	66,4 (46-78)	57,6 (42-60)
Середня концентрація альбуміну в сироватці	36,2±2,7 (32-40)	38,9±2,07 (34-40)
СГО (кількість балів)	18,2	20,5

Примітка. СГО – суб'єктивна глобальна оцінка

Таблиця 2

**Звітні дані динаміки сухої маси, альбуміну крові та суб'єктивної глобальної оцінки у двох групах пацієнтів**

Стадія дослідження	Суша маса (кг) (діапазон значень)	Концентрація альбуміну в сироватці (г/л) (діапазон значень)	СГО (балів) (діапазон значень)
	Група Нефротект	Група Нефротект	Група Нефротект
Початок дослідження	66,4±3,3 (46-78)	36,2±2,7 (32-40)	18,2±4,0 (11-22)
Через 1 міс.	67,2±3,3 (46-79)	36,4±3,0 (32-40)	18,6±3,5 (11-22)
Через 3 міс.	68,4±3,3 (48-80)	39,4±1,6 (36-42)	21,5±1,3 (20-23)
Через 6 міс.	70±3,0 (50-82)	40,4±1,2 (39-42)	22,6±1,6 (20-24)
	Група порівняння	Група порівняння	Група порівняння
Початок дослідження	57,6±2,5 (42-68)	38,9±2,0 (34-42)	20,5±2,9 (13-23)
Через 1 міс.	57,5±2,5 (42-68)	38,4±1,8 (34-40)	20,3±2,8 (13-23)
Через 3 міс.	58,1±2,6 (42-69)	37,3±2,5 (33-41)	17,3±2,1 (14-20)
Через 6 міс.	57,7±2,3 (43-68)	38,6±2,1 (34-41)	17,5±1,5 (14-20)

Примітка. СГО — Суб'єктивна глобальна оцінка

**СГО.** Суб'єктивне покращання харчування відмічено і за СГО. Вірогідна позитивна динаміка за СГО відмічена в групі пацієнтів, що отримували нефротект через три і шість місяців лікування. Відповідно перед лікуванням – 18,2±4,0 бала, через один місяць – 18,6±3,5 бала, через три місяці – 21,5±1,3 бала ( $p<0,05$ ), через шість місяців – 22,6±1,6 бала ( $p<0,05$ ). У групі порівняння відбулося вірогідне зниження нутриційного статусу за СГО через три і шість місяців порівняно з показниками на початку дослідження: перед лікуванням – 20,5±2,9 бала, через один місяць – 20,3±2,8 бала, через три місяці – 17,3±2,1 бала ( $p<0,05$ ), через шість місяців – 17,5±1,5 бала ( $p<0,05$ ).

#### Висновок

Проведене дослідження продемонструвало ефективність інтрадіалісної терапії нефротектом на гемодіалізних пацієнтів з білково-енергетичною недостатністю у вигляді збільшення сухої маси тіла на 5 %, вірогідне збільшення рівня альбуміну сироватки крові та суб'єктивне покращання харчування за методикою суб'єктивної глобальної оцінки через шість місяців від початку лікування.

**Перспективи подальших досліджень.** Розробка практичних рекомендацій щодо застосування нефротекту в пацієнтів з інтрадіалізною терапією.

#### Література

- Ikizler T.A. Nutrition in end-stage renal disease / T.A. Ikizler, R.M. Hakim // *Kidney Int.* – 2006. – Vol. 50. – P. 343-57.
- Anthropometry and plasma amino-acids and proteins in nutritional assessment of hemodialysis patients / B.J. Maroni, G. A. Young, C. R. Swanepoel [et al.] // *Kidney Int.* – 2002. – Vol. 21. – P. 492-499.
- Lowrie E.G. Death risk in hemodialysis patients / E.G. Lowrie, N.L. Lew // *Am J. Kidney Dis.* – 2000. – Vol. 15. – P. 458-482.
- The urea reduction ratio and serum albumin concentration as predictors of mortality in patients undergoing hemodialysis / W.F. Owen, N.L. Lew, Y. Liu [et al.] // *N Engl J Med.* – 2003. – Vol. 329. – P. 1001-1006.
- Mortelmans A.K. Vanden-broucke J et al. Intradialytic parenteral nutrition in malnourished hemodialysis patients: a prospective long-term study / A.K. Mortelmans, P. Duym // *PEN.* – 2009. – Vol. 23. – P. 90-95.
- Subjective global assessment of nutrition in dialysis patients / G. Enia, C. Sicuso, G. Alati, C. Zoccali // *Nephrol. Dial. Transplant.* – 2003. – Vol. 8. – P. 1094-1098.

### КЛИНИЧЕСКАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ НЕФРОТЕКТА В КОРРЕКЦИИ НУТРИЦИОННЫХ РАССТРОЙСТВ У ПАЦИЕНТОВ НА ГЕМОДИАЛИЗЕ

*Е.М. Григорьева*

**Резюме.** Пациенты на гемодиализе составляют большую группу, которая получает искусственное питание. Нутриционная программа для этих пациентов рассматривает не только метаболические нарушения, связанные с

почечной недостаточностью и сопутствующими осложнениями, а и нарушения нутриционного баланса, обусловленные процедурой гемодиализа.

**Ключевые слова:** парентеральное питание, хроническая болезнь почек, гемодиализ, белково-энергетическая недостаточность, нефротект.

## CLINICAL EFFICACY OF NEPHROTECT, WHILE CORRECTING NUTRITIONAL DISORDERS IN PATIENTS ON HEMODIALYSIS

*Ye.M. Hryhorieva*

**Abstract.** Patients on hemodialysis make up a large group, receiving artificial feeding. A nutritional program for these persons considers not only metabolic disorders associated with renal insufficiency and concomitant complications, but with disturbances of the nutritional balance caused by a hemodialysis procedure.

**Key words:** parenteral feeding, chronic renal disease, hemodialysis, protein-energy deficiency, NephroTECT.

SI "Institute of Nephrology of Ukraine's NAMS" (Kyiv, Ukraine)

Рецензент – проф. Л.О. Зуб

Buk. Med. Herald. – 2012. – Vol. 16, № 3 (63), part 2. – P. 98-101

Надійшла до редакції 09.08.2012 року

© С.М. Григор'єва, 2012

УДК 612.460:615-015

*Т.Р. Гришина, О.А.Громова, У.Е. Грустливая, А.Г. Калачева*

## ВЛИЯНИЕ ГИПЕРНАТРИЕВОЙ ДИЕТЫ И ДИУРЕТИКОВ НА ЭЛЕМЕНТНЫЙ СТАТУС У КРЫС

Ивановская государственная медицинская академия, г. Иваново, Российская Федерация

**Резюме.** В хроническом эксперименте на крысах проведено сравнительное изучение влияния фуросемида, индапамида, гидрохлортиазида и гипернатриевой диеты на элементный состав цельной крови и почечную экскрецию химических элементов по данным масс-спектрометрии. Установлено, что диуретики и избыточ-

ное потребление натрия хлорида вызывают дисэлементоз. Изменения содержания элементов в крови часто обусловлены изменениями их почечной экскреции.

**Ключевые слова:** элементный статус, диуретики, гипернатриевая диета.

**Введение.** Питание современного человека часто нерационально и избыточно и характеризуется, в частности, увеличением потребления поваренной соли при уменьшении поступления кальция, калия, магния, что приводит к задержке в организме натрия и усилению почечных потерь калия, магния, брома. Салуретики освобождают организм от избытка натрия и воды. В доказательной медицине высокодостоверными являются не только их мочегонное и антигипертензивное действия, но и эффекты, связанные с изменением электролитного баланса и обмена веществ – гипонатриемия, гипокалиемия, гипомагниемия и гиперкальциемия (гидрохлортиазид), гипокальциемия (фуросемид), гиперурикемия, снижение толерантности к углеводной нагрузке. Известно также, что диуретики потенцируют токсичность лития, а фуросемид влияет на обмен железа и фосфатов [4, 6]. Данные о влиянии хлорида натрия и диуретиков на баланс эссенциальных и токсических микроэлементов отсутствуют, тогда как Al, B, Cd, Cr, Ni, Mo, Se, V, Zn, Pb экскретируются с мочой.

**Цель исследования.** В хроническом эксперименте на крысах сравнить влияния гипернатриевой

диеты и диуретиков (гидрохлортиазида, индапамида, фуросемида) на содержание микроэлементов в цельной крови и их почечную экскрецию.

**Материал и методы.** Опыты проведены на 55 взрослых лабораторных крысах обоего пола, весом 200-250 г. Животные были разделены на пять групп. Крысам первой и второй групп в течение двух недель ежедневно внутрь через зонд вводили соответственно гидрохлортиазид в дозе по 2 мг/кг в сутки внутрь (Chinoin, Венгрия) и индапамид (Pro. Med. CS Praha, Чешская Республика) из расчета 0,1 мг/кг внутрь, животные третьей группы получали фуросемид (Polpharma, Польша) в дозе 5 мг/кг внутривентриально. Крысы 1-3-ей групп находились на стандартном рационе вивария. Животные четвертой группы лекарственных средств не получали и находились на гипернатриевом рационе. Для этого крысам вместо воды для питья давали 1 % раствор поваренной соли. Пятая группа была контрольной. Через две недели у всех животных определяли величину суточного диуреза и путем внутрисердечного пунктирования осуществляли забор крови в количестве 2 мл. В полученных биосубстратах

(кровь, моча) проводили определение концентрации Al, As, B, Ca, K, Na, Cl, Cd, Co, Cr, Ni, Mn, Mo, Se, V, Zn, Pb методом МАСС-спектрометрии с ионизацией в индуктивно-связанной плазме "VG Plasma Quad PQ2 Turbo" (Англия) [2, 3]. Статистическую обработку проводили с использованием t-критерия Стьюдента. Различия считали статистически значимыми при  $p < 0,05$ .

#### Результаты исследования и их обсуждение.

При сравнении концентраций элементов в цельной крови и их суточной экскреции с мочой у крыс в контроле и у животных, находившихся на гипернатриевой диете, установлено, что длительное избыточное поступление натрия хлорида с питьевой жидкостью сопровождалось значимым увеличением суточной экскреции Na и Cl с мочой, но достоверное увеличение концентрации этих элементов в крови по сравнению с контролем, говорит о том, что почечная экскреция неадекватна нагрузке, в результате формируется положительный баланс Na и Cl. Кроме того, у крыс, получавших в избытке поваренную соль, отмечалось достоверное увеличение концентрации кальция и меди в цельной крови по сравнению с контролем, что возможно связано с перемещением этих ионов во внутрисосудистый сектор из тканевых депо. Выведение кальция и меди с мочой в опытной группе не имело достоверных различий с аналогичным показателем в группе контроля. Нагрузка натрия хлоридом сопровождалась достоверным увеличением почечной экскреции Al, Cr, K, Mn, V, что, вероятно, и явилось причиной снижения значений в цельной крови K, Mg, а также Al, Cd, Cr, Li, Mn, V, Zn по сравнению с контролем. Суточная экскреция с мочой Cd, Li, Mg и Zn на фоне снижения их содержания в крови не имела достоверных различий в тех же группах сравнения. Усиление экскреции с мочой B, Mo, Se, Ni не привело к существенному изменению их концентрации в крови, но создает условия формирования гипозлементных состояний.

Через две недели применения гидрохлортиазида наблюдалось увеличение почечной экскреции Cl, Cr, Cd, Fe, а выведение с мочой Se, Pb было даже достоверно ниже контрольных цифр. В цельной крови, кроме прогнозируемого снижения концентрации K, Na, Cl определено снижение концентрации Cr и B.

Индапамид в применяемой дозе не вызывал изменения диуреза, а почечная экскреция Al, As, Ca, Mg, Mn, Ni даже оказалась сниженной и лишь суточные потери Se были достоверно выше контрольного уровня, создавая угрозу развития селенового дефицита. В результате двухнедельного применения индапамида в цельной крови достоверно снизилась концентрация Al и увеличилась концентрация Cd и Cl.

При сравнении концентрации макро- и микроэлементов в крови крыс контрольной группы и животных, получавших фуросемид, обнаружено достоверное снижение содержания макроэлементов Na, K, Mg, Ca, а также эссенциальных микро-

элементов B, Co, Cr, Mn и увеличение в цельной крови концентрации Li, Cl. Через две недели регулярного введения фуросемида почечная экскреция Ca, Cr, Cl, Fe, Li, Mn, Mo, Na, Ni оказалась увеличенной, а Se и B уменьшилась по сравнению с контролем.

Таким образом, как гипернатриевая диета, так и мочегонные средства изменяют элементный статус, часто обусловленный изменениями их почечной экскреции. Диэлементозы патогенетически значимы для артериальной гипертонии, ее церебро-, кардиоваскулярных и метаболических осложнений. Так, при снижении уровня селена повышается активность перекисного окисления липидов, приводя к поражению клеточных мембран кардиомиоцитов и сосудов, возрастает риск инфаркта миокарда, развития атеросклероза [1, 7]. Клиническими признаками дефицита хрома являются снижение толерантности к глюкозе, повышение концентрации инсулина в крови, гиперхолестеринемия, энцефалопатия, полинейропатии, нарушение когнитивной и мнестической функции ЦНС, снижение репродуктивного потенциала [5]. Потери хрома ( $Cr^{3+}$ ) при использовании гидрохлортиазида и фуросемида могут быть фактором снижения толерантности к глюкозе [4, 6]. Дефицит бора, развивающийся под воздействием гидрохлортиазида, может потенцировать гипозестрогению, нарушение всасывания кальция и фосфатов, кобальта – способствовать развитию дегенеративных изменений нервной системы, марганца – нарушению обмена липидов, активации апоптоза нейронов [8].

Для повышения безопасности применения диуретиков, восстановления нарушенного ими элементного гомеостаза следует использовать дотации комплекса дефицитных макро- и микроэлементов.

#### Выводы

1. Диуретики и избыточное потребление натрия хлорида вызывают диэлементоз.
2. Изменения содержания элементов в крови часто обусловлены изменениями их почечной экскреции.

#### Перспективы дальнейших исследований.

Изучить влияние дотации комплекса дефицитных макро- и микроэлементов на степень коррекции элементного гомеостаза.

#### Литература

1. Бабенко Г.А. Микроэлементозы человека: патогенез, профилактика, лечение / Г.А. Бабенко // Микроэлементы в медицине. – 2001. – Т. 2, вып. 1. – С. 2-5.
2. Берхин Е.Б. Методы экспериментального исследования почек и водно-солевого обмена / Е.Б. Берхин, Ю.И. Иванов. – Барнаул, 1972. – 199 с.
3. Волков А.Ю. Методические рекомендации кафедры клинической лабораторной диагностики РГМУ, АНО НИИ СЦИМЭ ЮНЕСКО / А.Ю. Волков, Р.Т. Тогузов. – М., 2007. – 78 с.

4. Зверев Я.Ф. Фармакология и клиническое использование экстраренального действия диуретиков / Я.Ф. Зверев, В.М. Брюханов. — М.: Мед. книга, 2000. — 255 с.
5. Кудрин А.В. Микроэлементы в неврологии / А.В. Кудрин, О.А. Громова. — М.: Гэотар-Мед, 2006. — 324 с.
6. Лекарственные средства. Доказательная медицина: справочник-путеводитель практикующего врача, рекомендован фармакологическим комитетом МЗ РФ и ВОЗ. — М.: Гэотар-Мед, 2006. — 794 с.
7. Юдина Т.В. Микроэлементный и антиоксидантный статус человека: развитие современных методических проблем донозологической диагностики / Т.В. Юдина // Микроэлементы в медицине. — 2003. — Т. 4, вып. 1. — С. 7-11.
8. Панченко Л.Ф. Клиническая биохимия микроэлементов / Л.Ф. Панченко, И.В. Маев, К.Г. Гуревич. — М.: ГОУ ВУНМЦ МЗ РФ, 2004. — 363 с.

## ВПЛИВ ГІПЕРНАТРИЄВОЇ ДІЄТИ І ДІУРЕТИКІВ НА ЕЛЕМЕНТНИЙ СТАТУС У ЩУРІВ

*Т.Р. Гришина, О.А. Громова, У.Е. Грустліва, А.Г. Калачова*

**Резюме.** У хронічному експерименті на щурах проведено порівняльне вивчення впливу фуросеміду, індапаміду, гідрохлортиазиду і гіпернатрієвої дієти на елементний склад цільної крові та ниркову екскрецію хімічних елементів за даними мас-спектрометрії. Встановлено, що діуретики і надлишкове споживання натрію хлориду викликають диселементоз. Зміни вмісту елементів у крові часто зумовлені змінами їх ниркової екскреції.

**Ключові слова:** елементний статус, діуретики, гіпернатрієва дієта.

## THE INFLUENCE OF A HYPERSODIUM DIET AND DIURETICS ON THE ELEMENT STATUS IN RATS

*T.R. Grishina, O.A. Gromova, U.Ye. Grustlivaya, A.G. Kalacheva*

**Abstract.** A comparative study of the effect of furosemide, indapamide, hydrochlorothiazide and a hypersodium diet on the element status of the whole blood and the renal excretion of chemical elements based on the findings of mass spectrometry has been carried out in a chronic experiment on rats. Diuretics and a surplus intake of sodium chloride have been found to induce dyselementosis. Changes of the blood content of elements are often due to changes of their renal excretion.

**Key words:** element status, diuretics, hypersodium diet.

State Medical Academy (Ivanovo, Russia)

Рецензент – проф. І.І. Заморський

Buk. Med. Herald. – 2012. – Vol. 16, № 3 (63), part 2. – P. 101-103

Надійшла до редакції 14.06.2012 року

© Т.Р. Гришина, О.А.Громова, У.Е. Грустливая, А.Г. Калачева, 2012

УДК 615. 22+616-098+616.12-008.331.1+616.61

*Н.В. Губіна, І.Г. Купновицька, В.Г. Міщук*

## ВПЛИВ АНТИГІПЕРТЕНЗИВНОЇ ТЕРАПІЇ НА СТАН ЕЛЕКТРОЛІТНОГО ОБМІНУ У ХВОРИХ НА АРТЕРІАЛЬНУ ГІПЕРТЕНЗІЮ В ПОЄДНАННІ З ХРОНІЧНОЮ ХВОРОБОЮ НИРОК

ДВНЗ «Івано-Франківський національний медичний університет», Україна

**Резюме.** У дослідженні вивчено рівень кальцію, фосфору та паратгормону у 45 хворих на гіпертонічну хворобу (ГХ) II та 34 пацієнтів – III стадії з порушенням функції нирок. Встановлено, що із прогресуванням артеріальної гіпертензії і ниркової дисфункції зростає рівень паратгормону в крові, який супроводжується зниженням концентрації сироваткового кальцію, у той час як рівень фосфору зростає при зменшенні швидко-

сті клубочкової фільтрації. Встановлено нефропротективні властивості антагоністу кальцію – амлодіпіну, що посилюються при його комбінації з валсартаном.

**Ключові слова:** гіпертонічна хвороба, паратгормон, кальцій, фосфор, хронічна хвороба нирок, комбінована терапія.

**Вступ.** Найбільш частими причинами ураження нирок у сучасному світі є артеріальна гіпертензія (АГ) та цукровий діабет. З іншого бо-

ку, серед найчастіших проявів хронічної хвороби нирок (ХХН) – підвищення артеріального тиску (АТ). Наявність хронічної ниркової недостатності

© Н.В. Губіна, І.Г. Купновицька, В.Г. Міщук, 2012

викликає гіпертензію *de novo* за рахунок розвитку гіперреактивності симпатичної системи та еритропоетиндефіцитної анемії, а також призводить до нефросклерозу [1]. Експерти Американської національної ниркової фундації (АННФ) рекомендують розглядати ХХН як незалежний фактор виникнення серцево-судинних ускладнень та кардіальної смерті [4].

Порушення фосфорно-кальцієвого обміну є одним із основних складових прогресуючого ураження нирок. За даними Moe S. et al. (2006) [6], гіперфосфатемія, гіперкальціємія, підвищення рівня паратгормону є незалежними факторами ризику серцево-судинної смертності. Аналіз дослідження DOPPS показав, що ризик серцево-судинної смертності істотно зростає при рівнях фосфору менше 2,5 мг/дл (0,7 ммоль/л) та більше 6,5 мг/дл (2,1 ммоль/л). За даними Popovtzer M.M. et al. (1996) [8], провідна роль у кальцифікації судин належить фосфору, а не кальцію: у пацієнтів із рівнем фосфору крові понад 1,63 ммоль/л ризик смерті становив 1,27. Гіперфосфатемія є сильним фактором збільшення продукції паратгормону (ПТГ), який компенсаторно посилює екскрецію фосфатів, одночасно стимулюючи вихід кальцію з кісток та збільшення синтезу вітаміну D. Із прогресуванням ураження нирок має місце гіперфосфатемія, тенденція до гіпокальціємії, дефіцит вітаміну D та прогресуюче підвищення рівня ПТГ.

При ХХН одночасно вирішуються два завдання: збереження швидкості клубочкової фільтрації (ШКФ) та профілактика і лікування кардіоваскулярних ускладнень. Серед нефропротекторів важливе місце займають усі антигіпертензивні препарати, зокрема інгібітори ангіотензинперетворювального ферменту (АПФ), оскільки знижуючи артеріальний тиск (АТ), вони зменшують ступінь ураження нирок. У прямих порівняльних дослідженнях призначення антигіпертензивних препаратів різних класів встановлено, що застосування інгібіторів АПФ більшою мірою, ніж діуретиків, β-адреноблокаторів, антагоністів кальцію зменшує макро- та мікроальбумінурію, уповільнює прогресування ниркової дисфункції та покращує виживаність хворих на АГ з ураженням нирок. В останні роки аналогічні дані отримано для блокаторів рецептору ангіотензину II, що робить їх поряд з інгібіторами АПФ препаратами вибору для таких хворих.

Ренопротекторні властивості антагоністів кальцію доведені менше, оскільки часто застосовується комбінована терапія у групах порівняння. До кінця не вирішене питання, чи є нефропротекція наслідком блокади ренін-ангіотензин-альдостеронової системи, чи це – наслідок корекції АТ. У ряді досліджень показаний антипротеїнуричний ефект антагоністів кальцію як у використанні монотерапії, так і в комбінації з інгібіторами АПФ [5]. Також немає переконливих даних про вплив антигіпертензивної терапії на фосфор-

но-кальцієвий обмін у хворих на АГ у поєднанні з ХХН.

**Мета дослідження.** Вивчити динаміку змін фосфорно-кальцієвого обміну у хворих на гіпертонічну хворобу в поєднанні з хронічною хворобою нирок під впливом антигіпертензивної терапії.

**Матеріал і методи.** Дослідження проводилося на базі кардіологічного відділення Івано-Франківської центральної міської клінічної лікарні в два етапи. На першому етапі обстежено 45 хворих на ГХ II стадії (25 жінок та 20 чоловіків) (середній вік – 48,09±1,64 року) та 34 хворих на ГХ III стадії (20 жінок та 14 чоловіків) (середній вік – 57,25±2,7 року) і 20 практично здорових осіб контрольної групи. Діагностика та лікування есенційної артеріальної гіпертензії проводилися згідно з наказом МОЗ України № 436 від 03.07.2006 «Про затвердження протоколів надання медичної допомоги кардіологічним хворим» та рекомендацій Української Асоціації кардіологів (2004) і Європейського товариства кардіологів (2007) на підставі скарг, об'єктивних ознак ушкодження органів-мішеней. Критеріями виключення були гострі запальні захворювання, серцева недостатність ІБ-III за класифікацією М.Д. Стражеска-В.Х. Василенка, захворювання щитоподібної і прищитоподібних залоз, цукровий діабет, тяжка супутня патологія, яка здатна змінити фармакокінетику і фармакодинаміку препаратів, що застосовувалися в процесі дослідження, непереносимість препаратів та відсутність згоди хворих на участь у дослідженні. На II етапі хворі були рандомізовані в наступні однорідні щодо віку і статі групи згідно з методикою лікування: I група – хворі на ГХ II стадії, які приймали амлодипін («KRKA») в дозі 5,2±1,15 мг/добу (в середньому), II група – хворі на ГХ II стадії, які поряд з амлодипіном отримували валсартан («KRKA») у дозі 120,2±16,33 мг/добу (у середньому), III група – хворі на ГХ III стадії, доза амлодипіну («KRKA») яких рівнялась 6,7±2,18 мг/добу (у середньому), IV група – хворі на ГХ III стадії, які поряд з амлодипіном приймали валсартан («KRKA») у дозі 150±26,2 мг/добу (у середньому). Обстеження пацієнтів проводили до лікування та через два місяці проведеного лікування.

Поряд із загальноклінічними методами обстеження, усім пацієнтам проводилося визначення рівня паратгормону (ПТГ) методом імуноферментного аналізу на аналізаторі «Stat Fax 303 Plus» (USA) із використанням набору реагентів I-PTH ELISA KIT (USA). Вміст ПТГ визначали у пг/мл. Визначення рівня кальцію в сироватці крові – за допомогою набору «Кальцій-Arsenazo» (Spain), неорганічного P у сироватці крові - за допомогою набору «Phosphomolybdate/uv» (Spain) – проводили на спектрофотометрі «Спекорд –М-40». Вміст кальцію та фосфору визначали у ммоль/л. Функціональний стан нирок оцінювали за рівнем креатиніну в плазмі крові і швидкістю клубочкової фільтрації (ШКФ), розрахованої за формулою Ccroft-Gault (мл/хв).



Статистичний аналіз результатів проводили за допомогою прикладного пакета комп'ютерних програм «Microsoft Excel».

#### Результати дослідження та їх обговорення.

Аналізуючи результати I етапу дослідження, виявлено, що рівень паратгормону у всіх групах не перевищував межі норми, але у хворих на III стадію ГХ був вірогідно ( $p < 0,05$ ) вищим ( $34,1 \pm 4,48$ ), ніж у обстежених із II стадією ( $27,09 \pm 4,47$ ). Отримані дані узгоджуються з результатами досліджень Ojamaa Kaie, Kenessey A, Klein Irvin (2000) [7], які встановили підвищення рівня ПТГ у експериментальних тварин та в осіб із генетично зумовленою АГ. Підвищення рівня ПТГ супроводжується зниженням вмісту позаклітинного кальцію, що поєднується зі зміною концентрації магнію і фосфатів. Концентрація загального  $\text{Ca}^{2+}$  у сироватці крові у хворих на різні стадії ГХ була стабільною, але вірогідно ( $p < 0,01$ ) нижчою від показника у здорових на 4,8 %. Цей факт вірогідно зумовлений недостатнім надходженням  $\text{Ca}^{2+}$  з кишечника в позаклітинну рідину при ГХ [3]. Наявність клітинно-тканинного дефіциту енергії при АГ проявляється зниженою здатністю клітинних мембран підтримувати в цитоплазмі нормальні величини градієнтів концентрації найважливіших іонів. Рівень фосфору в сироватці крові у всіх групах залишався в межах норми, однак мав тенденцію до зростання зі зниженням ШКФ ( $r = -0,38$ ,  $p > 0,05$ ). У хворих на ГХ II та III стадій ШКФ прогресивно знижувалася (відповідно,  $78,44 \pm 2,18$  та  $64,42 \pm 2,55$  мл/хв) порівняно зі здоровими ( $91,3 \pm 2,04$  мл/хв) ( $p_{1,2} < 0,01$ ) на 14,1 % та 29,5 % відповідно, що свідчить про ураження нирки як органа-мішені.

На II етапі дослідження, через два місяці лікування, концентрація ПТГ у I та III групах мала тенденцію до зниження, а у хворих II та IV груп – вірогідно зменшувалася, відповідно в 1,29 та в 1,35 рази ( $p_{2,4} < 0,05$ ). Аналізуючи динаміку рівнів кальцію в сироватці крові, відмічено його вірогідне зростання у хворих II та IV груп ( $p_{2,4} < 0,05$ ). Рівень фосфору під впливом різних схем лікування мав тенденцію до зниження, наближаючись до показника здорових лише у II групі. Швидкість клубочкової фільтрації у I та III групах мала тенденцію до зростання, відповідно до  $79,8 \pm 3,4$  та  $66,49 \pm 2,45$  мл/хв. У пацієнтів II та IV груп, яким до терапії амлодипіном додавався валсартан, ШКФ вірогідно підвищувалась, відповідно до  $87,36 \pm 1,76$  та  $72,4 \pm 1,62$  мл/хв ( $p_{2,4} < 0,05$ ).

Підтвердженням важливості концепції контролю АТ за допомогою антигіпертензивних засобів для запобігання прогресуванню ураження нирок при АГ. Отримані дані певною мірою узгоджуються з результатами дослідження ALLHAT, згідно з якими певним контрастом до результатів інших досліджень став факт найкращого збереження функції нирок у групі амлодипіну (зниження ШКФ  $< 1$  мл/хв/м<sup>2</sup> на рік). Однак дані досліджень, в яких проведений аналіз швидкості

клубочкової фільтрації, не завжди однозначні, зокрема, у дослідженні ACCOMPLISH відмічено більш повільне зниження ШКФ у групі осіб, які отримували беназеприл з амлодипіном, ніж у обстежених, яким застосовувався інгібітор АПФ з діуретиком. За даними Коломієць В.В., Бобрової О.В. (1998) [2], при курсовому прийомі дигідропіридинових антагоністів кальцію концентрація паратгормону в плазмі крові дещо знижувалася або не змінювалася. Що стосується валсартану, то його нефропротекторні властивості валсартану встановлені зокрема в дослідженнях DROP, MARVAL, в яких показано вплив препарату на зниження вираженості протеїнурії та нормалізації величини альбумінурії.

#### Висновки

1. У хворих на гіпертонічну хворобу II-III стадії виявлено підвищений рівень паратгормону, гіпокальціємію та тенденцію до гіперфосфатемії зі зниженням швидкості клубочкової фільтрації.

2. Лікування амлодипіном мало позитивний вплив на фосфорно-кальцієвий обмін, гальмуючи зниження швидкості клубочкової фільтрації, очевидно за рахунок його антигіпертензивної дії внаслідок дилатації прегломерулярних артеріол.

3. Приєднання валсартану до монотерапії амлодипіном сприяло нормалізації рівнів фосфатемії та кальціємії, зниженню рівня ПТГ та підвищенню рівня швидкості клубочкової фільтрації, особливо у хворих з II стадією гіпертонічної хвороби, що вказує на позитивні нефропротективні ефекти цього препарату.

**Перспективи подальших досліджень.** Вивчення ролі еритропоетинстимулювальних агентів, препаратів, що впливають на фосфорно-кальцієвий обмін, дозволять знизити несприятливий кардіоваскулярний ризик та зберегти функцію нирок.

#### Література

1. Иванов Д.Д. Лекции по нефрологии. Диабетическая болезнь почек. Гипертензивная нефропатия. Хроническая почечная недостаточность / Д.Д. Иванов – Донецк: Издатель Заславский А.Ю., 2010. – 200 с.
2. Коломієць В.В. Есенційна гіпертензія і гомеостаз кальцію / В.В. Коломієць, О.В. Боброва. – К.: Четверта хвиля, 1998. – 196 с.
3. Коломієць В.В. Оценка состояния обмена кальция и синтеза оксида азота у больных с артериальной гипертензией с остеоартрозом / В.В. Коломієць, К.Ю. Симбирцева, Д.Ю. Сцецевич // Укр. ревматол. ж. – 2006. – № 3 (25). – С. 57-61.
4. Серцево-судинні захворювання. Рекомендації з діагностики, профілактики та лікування / За ред. В.М. Коваленка, М.І. Лутая. – К.: МОПІ-ОН, 2011. – 408 с.
5. Liebson P.R. Блокатори кальцієвих каналів у спектрі антигіпертензивних середників /

- P.R. Liebson // Мед. світу. – 2007. – Т. XXII, № 3. – С. 199-208.
6. Moe S. KDIGO is the registered mark of the Kidney disease: Improving Global Outcomes / S. Moe // Kidney Int. – 2006. – № 69. – P. 1945-1953.
7. Ojamaa Kaie. Thyroid hormone regulation of phospholamban phosphorylation in the rat heart / Kaie Ojamaa, A. Kenessey, Irwin Klein // Endocrinology. – 2000. – № 141. – P. 2139-2144.
8. Popovtzer M.M. Disorders of calcium, phosphorus, vitamin D and parathyroid hormone activity / M.M. Popovtzer, J.P. Knochel, R. Kumar // Renal and electrolyte disorders. – 1996. – P. 211.

## ВЛИЯНИЕ АНТИГИПЕРТЕНЗИВНОЙ ТЕРАПИИ НА СОСТОЯНИЕ ЭЛЕКТРОЛИТНОГО ОБМЕНА У БОЛЬНЫХ С АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ, СОЧЕТАННОЙ С ХРОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ ПОЧЕК

*Н.В. Губина, И.Г. Купновицкая, В.Г. Мищук*

**Резюме.** Изучено уровень кальция, фосфора и паратгормона у больных с гипертонической болезнью и нарушением функции почек. Установлено, что по мере прогрессирования артериальной гипертензии и почечной дисфункции возрастает уровень паратгормона в крови, что сопровождается снижением концентрации сывороточного кальция, в то время как уровень фосфора повышается при снижении скорости клубочковой фильтрации. Показано нефропротекторные свойства антагониста кальция – амлодипина, что усиливается при его комбинации с валсартаном.

**Ключевые слова:** артериальная гипертензия, паратгормон, кальций, фосфор, хроническая болезнь почек, комбинированная терапия.

## THE INFLUENCE OF ANTIHYPERTENSIVE THERAPY ON THE STATE OF ELECTROLYTE METABOLISM COMBINED WITH CHRONIC RENAL DISEASE

*N.V. Hubina, I.H. Kupnovyts'ka, V.H. Mishuk*

**Abstract.** The research has studied the level of calcium, phosphorus and parathormone in 45 patients with essential hypertension of stage II and 34 patients – with stage III with renal dysfunction. It has been established that as both arterial hypertension and renal dysfunction progress there occurs a growth of the blood parathyroid hormone level that is accompanied with a decrease of the serum calcium concentration, whereas the phosphorus level increases in case of a decreased glomerular filtration rate. The authors have established the nephroprotective properties of the calcium antagonist – amlodipine that enhance when it is combined with valsartan.

**Key words:** essential hypertension, parathyroid hormone, calcium, phosphorus, chronic kidney disease, combination therapy.

SHEE State Medical University (Ivano-Frankivsk, Ukraine)

Рецензент – проф. Л.О. Зуб

Buk. Med. Herald. – 2012. – Vol. 16, № 3 (63), part 2. – P. 103-106

Надійшла до редакції 10.08.2012 року

© Н.В. Губина, И.Г. Купновицкая, В.Г. Мищук, 2012

УДК 611.61.018;616.611-002

*І.С. Давиденко, О.М. Давиденко*

## ГІСТОХІМІЧНІ ОСОБЛИВОСТІ ОКИСНЮВАЛЬНОЇ МОДИФІКАЦІЇ БІЛКІВ У КЛІТИНАХ НИРКОВОГО КЛУБОЧКА ПРИ ГОСТРОМУ ПІСЛЯІНФЕКЦІЙНОМУ ГЛОМЕРУЛОНЕФРИТІ

Буковинський державний медичний університет, м. Чернівці, Україна

**Резюме.** Автори наводять результати власних гістохімічних досліджень окиснювальної модифікації білків у різних клітинах ниркового клубочка при гострому післяінфекційному гломерулонефриті.

**Ключові слова:** окиснювальна модифікація білків, ниркові клубочки, гострий післяінфекційний гломерулонефрит.

**Вступ.** Головними патоморфологічними проявами гострого післяінфекційного гломерулонефриту (ГПГ) є гіперцелюлярність (збільшення чис-

ла клітин) клубочків за рахунок інфільтрації їх гематогенними елементами, у першу чергу – поліморфноядерними лейкоцитами (ПЛ), а також за

© І.С. Давиденко, О.М. Давиденко, 2012

рахунок проліферації (розмноження) власних клітин гломерул – епітеліоцитів, ендотеліоцитів та мезангіоцитів. Оскільки при гострому запаленні в активованих ПЛ та навколо них, зазвичай, інтенсифікуються вільнорадикальні процеси, можливо, що при цьому, окрім відомого зростання числа вільних радикалів кисню та підсилення пероксидації ліпідів, змінюється також інтенсивність процесів окиснювальної модифікації білків (ОМБ). Дотепер це питання не вивчено ні морфологічними, ні біохімічними методами. Однак слід зазначити, що процеси ОМБ відіграють суттєву роль у функціонуванні як ферментних, так і структурних білків, тому вирішення зазначеного питання є необхідним для розуміння патогенезу ГПГ.

**Мета дослідження.** Гістохімічним методом встановити інтенсивність процесів окиснювальної модифікації білків у клітинах ниркового клубочка при гострому післяінфекційному гломерулонефриті.

**Матеріал і методи.** На матеріалі автопсії вивчено 14 спостережень ГПГ. Для контролю вивчався матеріал нирок померлих від гострої серцевої недостатності без клінічних та морфологічних уражень нирок (16 спостережень). Шматочки нирок фіксували 24-48 годин у нейтральному забуференому за методом Ліллі 10 % розчині формаліну, після зневоднювання матеріал заливали у парафін-віск. Гістологічні зрізи 5 мкм завтовшки забарвлювали на «кислі» та «основні» білки бромфеноловим синім за методом Мікель-Кальво. З гістологічних зрізів за стандартних умов освітлення в прохідному світлі робили цифрові копії зображень. З метою об'єктивної оцінки кольору зображення за допомогою комп'ютерної програми GIMP (ліцензія GPL, 2012) зондовим методом виконували комп'ютерну мікроспектрофотометрію у системі кольору RGB (Red, Green, Blue) [1]. У результаті отримували два параметри

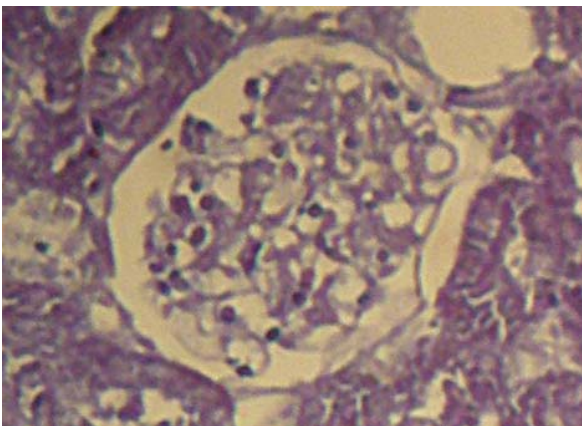


Рис. Мікрофотографія ділянки кіркової речовини нирки людини. У центрі зображення – нирковий клубочок. Забарвлення бромфеноловим синім за методом Мікель-Кальво. Об.40<sup>x</sup>, Ок.10<sup>x</sup>

R та B, на основі яких отримували коефіцієнт R/V, який використовувався як міра ОМБ. Обраховували середню арифметичну та її похибку. Порівняння між групами дослідження робили за допомогою двох методів – параметричний двобічний непарний критерій Стьюдента та непараметричний критерій Mann-Whitney у середовищі комп'ютерної програми PAST (вільна ліцензія).

**Результати дослідження та їх обговорення.** Рисунок з мікрофотографією дає уявлення про те, як забарвлюються структури клубочка бромфеноловим синім за методикою Мікель-Кальво. У клубочку за цієї методики серед клітинних елементів можна було ідентифікувати ендотеліоцити, епітеліоцити, мезангіоцити, ПЛ та еритроцити. Коефіцієнт R/V виміряний у цитоплазмі всіх названих клітин, окрім еритроцитів, тому що еритроцити містять власний пігмент – гемоглобін, який суттєво впливає на забарвлення цих клітин і тому оцінка кольору в них може бути недостатньо вірогідною.

На основі обрахунків встановлено, що при ГПГ коефіцієнт R/V у епітеліоцитах у середньому становив  $1,12 \pm 0,015$  проти  $1,09 \pm 0,011$  у контрольній групі ( $p > 0,05$ ). У мезангіоцитах при ГПГ коефіцієнт R/V визначений із середньою величиною  $1,27 \pm 0,016$  (у контрольній групі –  $1,14 \pm 0,018$ ,  $p = 0,002$ ). В ендотеліоцитах при ГПГ коефіцієнт R/V у середньому становив  $1,42 \pm 0,019$ , а в групі контролю –  $1,16 \pm 0,012$  ( $p < 0,001$ ). У ПЛ коефіцієнт R/V мав найбільші середні цифри. При ГПГ середня величина обрахована з параметрами  $3,41 \pm 0,029$ . У групі контролю ПЛ у клубочках практично не виявлялися, тому порівняти цю середню величину не було з чим. Однак наведені дані дозволяють відмітити дуже високу інтенсивність ОМБ у ПЛ порівняно з іншими клітинами.

### Висновок

Згідно з гістохімічними дослідженнями при гострому післяінфекційному гломерулонефриті в нирковому клубочку інтенсивність процесів окиснювальної модифікації білків найбільше зростає в ендотеліоцитах, меншою мірою – в мезангіоцитах, а в епітеліоцитах – не зростає.

**Перспектива подальших досліджень** полягає в оцінці процесів окиснювальної модифікації білків у нирковому клубочку при інших морфологічних типах гломерулонефриту.

### Література

1. Окисномодифіковані білки за гістохімічними даними у нирках щурів при інтоксикації тетрахлорметаном і дії мелатоніну та настоянки ехінацеї пурпурової / І. Мацьопа, Н. Григор'єва, І. Давиденко [та ін.] // Вісн. Львів. ун-ту. Серія «Біологічна». – 2010. – Вип. 54. – С. 69-74.

## ГИСТОХИМИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ ОКИСЛИТЕЛЬНОЙ МОДИФИКАЦИИ БЕЛКОВ В КЛЕТКАХ ПОЧЕЧНОГО КЛУБОЧКА ПРИ ОСТРОМ ПОСЛЕИНФЕКЦИОННОМ ГЛОМЕРУЛОНЕФРИТЕ

*И.С. Давиденко, О.Н. Давиденко*

**Резюме.** Авторы приводят результаты собственных гистохимических исследований окислительной модификации белков в разных клетках почечного клубочка при остром послеинфекционном гломерулонефрите.

**Ключевые слова:** окислительная модификация белков, почечные клубочки, острый послеинфекционный гломерулонефрит.

## HISTOCHEMICAL PECULIARITIES OF PROTEIN OXIDATIVE MODIFICATION IN THE CELLS OF THE RENAL GLOMERULE IN ACUTE POSTINFECTIVE GLOMERULONEPHRITIS

*I.S. Davydenko, O.M. Davydenko*

**Abstract.** The authors present the results of their own histochemical investigations of a protein oxidative modification in different cells of the renal glomerule in acute postinfective glomerulonephritis.

**Key words:** protein oxidative modification, renal glomerules, acute postinfective glomerulonephritis.

Bukovinian State Medical University (Chernivtsi, Ukraine)

Рецензент – проф. Л.О. Зуб

Buk. Med. Herald. – 2012. – Vol. 16, № 3 (63), part 2. – P. 106-108

Надійшла до редакції 22.08.2012 року

© И.С. Давиденко, О.М. Давиденко, 2012

УДК 616.6

*С.М. Дроговоз, А.В. Кононенко, М.П. Тимофеев, С.В. Дмитриенко*

## ХРОНОБИОЛОГИЧЕСКИЕ, ХРОНОПАТОЛОГИЧЕСКИЕ И ХРОНОФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ В НЕФРОЛОГИИ

Национальный фармацевтический университет, г. Харьков, Украина

**Резюме.** В данной статье приведены хронобиологические особенности мочеобразования и их нарушения при патологии. Знания эти являются основой для эффективности и безопасности фармакотерапии заболеваний почек. В статье представлен опыт (экспе-

риментальный и клинический) эффективной и безопасной фармакокоррекции (нефропатологических состояний) с учетом времени суток и сезонов года.

**Ключевые слова:** биоритмы, десинхронозы, хронофармакология, нефрология.

Более 500 физиологических функций организма (температура тела, частота пульса, функция почек и других органов) подвержено суточным и сезонным колебаниям. Для биоритмов каждого органа характерны норморитмы, их нарушения (десинхронозы) и методы коррекции последних [2].

**Хронобиологическая норма мочеобразования (норморитмы)** зависит от времени суток, сезона года, концентрации в крови регулирующих этот процесс гормонов и др. Так, максимальная активность мочевого пузыря наблюдается в 15-17 ч, а почек – 17-19 ч, выделение из организма фосфатов и белков заметно падает в утренние и дневные часы. Концентрация ионов калия в моче максимальная утром и прогрессивно падает к ночи, тогда как экскреция ионов натрия достигает максимального значения в полдень [6]. В

акрофазу [2] выделения воды увеличивается концентрация в моче ионов натрия и хлора. Следовательно, функция почек наиболее активна в утренние и дневные часы, вечером и ночью их работа значительно снижается. Акрофазы диуреза, экскреции ионов натрия приходится на 15-23 ч, а клубочковой фильтрации – на более раннее время – 11 ч (5-16 ч) [5].

В меньшей степени, чем циркадианные ритмы деятельности почек, изучены их сезонные колебания. Выявлено, что зимой гидроурез максимальный в 9-15 ч, минимальный – в 21-6 ч; летом минимальная экскреция регистрируется в 6-9 ч; калийурез в июле выше, чем в январе, а клубочковая фильтрация зимой больше, чем летом [6].

Любое заболевание почек возникает в результате нарушения суточного ритма процесса

© С.М. Дроговоз, А.В. Кононенко, М.П. Тимофеев, С.В. Дмитриенко, 2012

мочеобразования (*десинхронозов в почечной патологии*) [2].

Десинхронозы мочеобразования связаны с любым видом стресса или заболеванием. Хронобиологические исследования десинхронозов проводились чаще всего у больных гломерулонефритом, у которых степень и частота нарушений ритма электролитуреза коррелирует со степенью клинических проявлений заболевания, а суточный ритм клубочковой фильтрации нарушен у 50 % больных [3]. Нарушения ритма электролитуреза у больных острым гломерулонефритом в большей мере обусловлены изменением ритма фильтрации и в меньшей степени – реабсорбции электролитов. Десинхроноз функциональной деятельности почек у больных гломерулонефритом свидетельствует о формировании новых биоритмов, способствующих сохранению гомеостаза на функциональном уровне [2].

Выявлена статистически значимая сезонная закономерность обострений при хроническом гломерулонефрите. Максимум обострений при хроническом гломерулонефрите приходится на осенний сезон года (30 %), чуть ниже этот показатель в весенний и зимний сезоны года (20-23,3 %, соответственно). Зимой чаще обострения отмечаются у мужчин, а весной – у женщин [3].

Знание биоритмов мочеобразования в норме и особенности их нарушений при патологии почек позволяет индивидуализировать лечение почечной патологии [1].

*Хронотерапевтические эффекты фуросемида* часто с успехом используют для коррекции водно-электролитных нарушений при различных патологических состояниях [5]. Эффективность фуросемида у больных с недостаточностью кровообращения при приеме внутрь в дозе 40 мг в разное время суток неодинакова. При сердечной недостаточности прием фуросемида в 10 ч вызывает в основном диуретический эффект, в 13 ч – калийуретический, в 17 ч – натрийуретический [1]. Рационален прием фуросемида в утренние часы, что позволяет добиться максимального мочегонного эффекта при наименьшей потере калия организмом. При приеме фуросемида в 13 ч чаще проявляются его побочные эффекты [4].

Максимум влияния мочегонных препаратов отмечен в первой половине дня в связи с нарастанием в этот период суток естественной почечной активности [2]. Применение мочегонных средств в утренние часы суток, то есть во время акрофазы выделительной функции почек, повышает диуретическую реакцию и снижает потери калия с мо-

чей, что очень важно в лечении заболеваний сердечно-сосудистой системы. При различных заболеваниях почек происходит нарушение биоритмов (десинхроноз), при котором сдвигается акрофаза нормального ритма мочеобразования. Поэтому предложен способ индивидуального определения хроноэффективности мочегонных препаратов. Например, в первую неделю фуросемида назначают утром, во вторую – в первой половине дня, в третью – во второй половине дня (ближе к вечеру). Все время регистрируют количество и электролитный состав выделяемой мочи. Окончательную схему лечения подбирают исходя из времени индивидуальной максимальной эффективности фуросемида [4].

Калийсберегающие диуретики, относящиеся к группе антагонистов альдостерона (альдактон, верошпирон), должны применяться только в вечерние часы (в 18-22 ч) [1].

#### Вывод

Таким образом, для эффективности и безопасности фармакотерапии заболеваний почек необходимо учитывать норморитмы мочевыделительной системы, их нарушения (десинхронозы), а также наиболее эффективную и безопасную фармакокоррекцию с учетом времени суток и сезонов года.

#### Литература

1. Арушанян Э.Б. Хронофармакология / Э.Б. Арушанян. – Ставрополь, 2000. – 565 с.
2. Комаров Ф. И. Хронобиология и хрономедицина / Ф.И. Комаров, С.И. Рапопорт. – М.: Триада-Х, 2000. – 488 с.
3. Пелешук А.П. Суточный ритм некоторых показателей деятельности почек у больных острым гломерулонефритом / А.П. Пелешук, Н.Я. Мельман, А.И. Таран // *Терапевт. арх.* – 1973. – № 5. – С. 78-81.
4. Тягаева И.Р. Хрономедицинские методы реакции здоровья лиц с хронической почечной недостаточностью / И.Р. Тягаева, И.Г. Джиоев // *Пособие для врачей-терапевтов и научных работников в области медицины* / Под ред. Л.Г. Хетагуровой. – Владикавказ, 2000. – 37 с.
5. Хильдебрандт Г. Хронобиология и хрономедицина / Г. Хильдебрандт, М. Мозер, М. Лехофер; пер.с нем. – М.: Арнебия, 2006. – 144 с.
6. Хронобиология выделительной функции почек / Н.Л. Асланян, Э.М. Кришан, Д.Г. Асатрян, Г.Т. Еришян. – Ереванский ГМИ, Ереван. – 1989. – 45 с.

### ХРОНОБІОЛОГІЧНІ, ХРОНОПАТОЛОГІЧНІ І ХРОНОФАРМАКОЛОГІЧНІ ОСОБЛИВОСТІ В НЕФРОЛОГІЇ

*С.М. Дроговоз, А.В. Кононенко, М.П. Тимофєєв, С.В. Дмитрієнко*

**Резюме.** У даній статті наведені хронобіологічні особливості сечоутворення та їх порушення при патології. Знання цих даних є основою для ефективності та безпеки фармакотерапії захворювань нирок. У статті представле-

но досвід (експериментальний і клінічний) ефективної і безпечної фармакокорекції (нефропатологічних станів) з урахуванням часу доби і сезонів року.

**Ключові слова:** біоритми, десинхронози, хронофармакологія, нефрологія.

## CHRONOBIOLOGICAL, CHRONOPATHOLOGICAL AND CHRONOPHARMACOLOGICAL CHARACTERISTICS IN NEPHROLOGY

*S.M. Drogoz, A.V. Kononenko, M.P. Timofeyev, S.M. Dmitriyenko*

**Abstract.** The paper deals with the chronobiological specific characteristics of uropoiesis and their pathological disorders. Knowledge of these data is the basis for efficacy and safety of pharmacotherapy of the renal disease. The paper presents the experience (experimental and clinical) of effective and safe pharmacocorrections (nephropathological conditions) with due regard for the time of the circadian period and season of the year.

**Key words:** biorhythms, desynchronosis, chronopharmacology, nephrology.

National University of Pharmacy (Khar'kov, Ukraine)

Рецензент – проф. І.І. Заморський

Buk. Med. Herald. – 2012. – Vol. 16, № 3 (63), part 2. – P. 108-110

Надійшла до редакції 14.08.2012 року

© С.М. Дрогозов, А.В. Кононенко, М.П. Тимофеев, С.В. Дмитриенко, 2012

УДК 547.853.3

*А.В. Дубищев<sup>1</sup>, А.А. Осипова<sup>1</sup>, А.О. Осипов<sup>2</sup>*

## ПОИСК ПЕРСПЕКТИВНЫХ ТЕТРАГИДРОПИРИМИДИНОВ С АНТИМИКРОБНЫМИ СВОЙСТВАМИ

<sup>1</sup> Самарский государственный медицинский университет, Россия

<sup>2</sup> Самарский государственный университет, Россия

**Резюме.** Для исследования на антимикробную активность предлагается ряд вновь синтезированных соединений, производных тетрагидропиримидина. Показано, что некоторые из соединений являются перспе-

ктивными в связи с проявлением активности в отношении *S. aureus*.

**Ключевые слова:** тетрагидропиримидин, антимикробная активность, скрининг.

**Введение.** В последние годы производные 4-фенил-1,4,5,6-тетрагидропиримидина привлекают значительное внимание. Прежде всего, это связано с их высокой и разнообразной биологической активностью. Так, среди эфиров и амидов 2-оксо- и 2-имино-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-5-карбоновых кислот обнаружены эффективные модуляторы кальциевых каналов, что позволяет использовать их для лечения сердечно-сосудистых заболеваний, таких как гипертония, сердечная аритмия и стенокардия [6]. Кроме этого указанные соединения проявляют противобактериальную активность [2], что может быть продемонстрировано на примере пипемидовой кислоты, хинолона, обширно применяющегося при лечении инфекций мочевыводящих путей.

Таким образом, синтез ранее неизвестных производных 4-фенил-1,4,5,6-тетрагидропиримидина, в том числе содержащих дополнительные фармакофорные группы (например, сложноэфирные, амидные, нитрогруппа), с целью поиска среди них биологически активных препаратов весьма перспективен.

**Цель исследования.** Направленный синтез структур, сходных по строению с пипемидовой кислотой и скрининг их антимикробной активности.

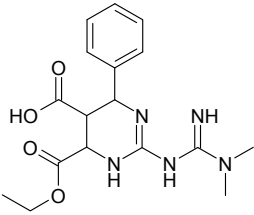
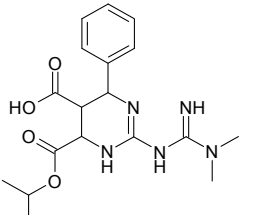
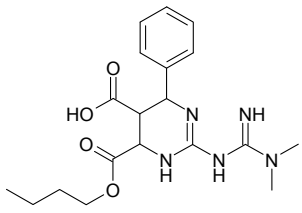
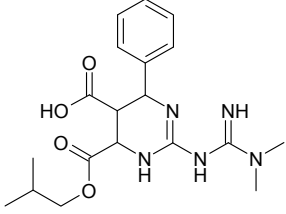
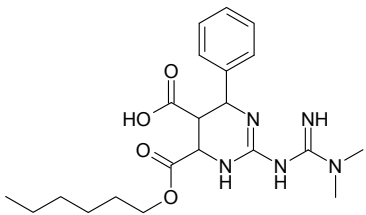
**Материал и методы.** В работе использовались синтезированные авторами по собственной методике соединения, производные тетрагидропиримидина. *Физико-химические методы.* Использовался ряд стандартных физико-химических методов для определения чистоты и подлинности синтезированных соединений [3-5]. *Математические методы.* Прогнозирование биологической активности новых соединений проведено с помощью программы *PASS Professional*. *Микробиологические методы.* Метод двойных серийных разведений на жидких питательных средах согласно методическим указаниям [1], в качестве тестовых культур использовались музейные штаммы *ATCC (American Typical Culture Collection)* и клинические штаммы — *Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus haemolyticus*, *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumonia*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Candida albicans*.

**Результаты исследования и их обсуждение.** Показаны и обоснованы механизмы образования

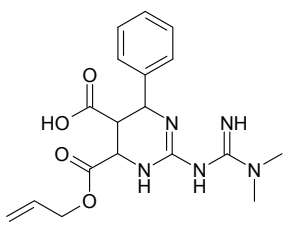
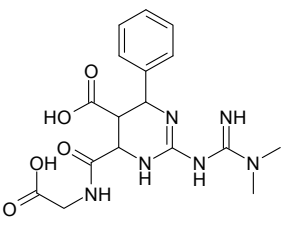
© А.В. Дубищев, А.А. Осипова, А.О. Осипов, 2012

Таблица

Антимикробная активность синтезированных соединений *in vitro*

№ п/п	Структурная формула	Микроорганизм	МПК мкг/мл
1	2	3	4
I	 <p>2-(<i>N',N'</i>-диметилгуанидино)-6-фенил-3,4,5,6-тетрагидропиримидин-4,5-дикарбоновой кислоты 4-этиловый эфир</p>	<i>S. aureus</i>	2
		<i>K. pneumoniae</i>	500
		<i>Ps. aeruginosa</i>	500
		<i>E. coli</i>	500
		<i>S. haemolyticus</i>	500
		<i>C. albicans.</i>	125
II	 <p>2-(<i>N',N'</i>-диметилгуанидино)-6-фенил-3,4,5,6-тетрагидропиримидин-4,5-дикарбоновой кислоты 4-изопропиловый эфир</p>	<i>S. aureus</i>	7,5
		<i>K. pneumoniae</i>	500
		<i>Ps. aeruginosa</i>	500
		<i>E. coli</i>	500
		<i>S. haemolyticus</i>	500
		<i>C. albicans</i>	125
III	 <p>2-(<i>N',N'</i>-диметилгуанидино)-6-фенил-3,4,5,6-тетрагидропиримидин-4,5-дикарбоновой кислоты 4-бутиловый эфир</p>	<i>S. aureus</i>	7,5
		<i>K. pneumoniae</i>	500
		<i>Ps. aeruginosa</i>	500
		<i>E. coli</i>	500
		<i>S. haemolyticus</i>	500
		<i>C. albicans.</i>	60
IV	 <p>2-(<i>N',N'</i>-диметилгуанидино)-6-фенил-3,4,5,6-тетрагидропиримидин-4,5-дикарбоновой кислоты 4-изобутиловый эфир</p>	<i>S. aureus</i>	4
		<i>K. pneumoniae</i>	500
		<i>Ps. aeruginosa</i>	500
		<i>E. coli</i>	500
		<i>S. haemolyticus</i>	500
		<i>C. albicans</i>	125
V	 <p>2-(<i>N',N'</i>-диметилгуанидино)-6-фенил-3,4,5,6-тетрагидропиримидин-4,5-дикарбоновой кислоты 4-гексиловый эфир</p>	<i>S. aureus</i>	500
		<i>K. pneumoniae</i>	500
		<i>Ps. aeruginosa</i>	500
		<i>E. coli</i>	500
		<i>S. haemolyticus</i>	500
		<i>C. albicans</i>	500

## Продолжение таблицы

VI	 <p>2-(N',N''-диметилгуанидино)-6-фенил-3,4,5,6-тетрагидропиримидин-4,5-дикарбоновой кислоты 4-аллиловый эфир</p>	<i>S. aureus</i>	500
		<i>K. pneumoniae</i>	500
		<i>Ps.aeruginosa</i>	500
		<i>E. coli</i>	500
		<i>S. haemolyticus</i>	500
		<i>C. albicans</i>	250
VII	 <p>6-(карбоксиметилкарбомойл)-2-(N',N''-диметилгуанидино)-4-фенил-1,4,5,6-тетрагидропиримидин-5-карбоновая кислота</p>	<i>S. aureus</i>	7,5
		<i>K. pneumoniae</i>	500
		<i>Ps.aeruginosa</i>	500
		<i>E. coli</i>	500
		<i>S. haemolyticus</i>	500
		<i>C. albicans</i>	60

Примечание. МПК — минимальная противомикробная концентрация

ключевого интермедиата и конечных продуктов, обосновано образование конформеров.

По оценке PASS Professional вероятность проявления антимикробной активности составила 40 %, что позволило рекомендовать соединения к её поиску. В результате изучения антимикробной активности к соединениям, установлено, что большинство из них не проявляют активности в отношении грамположительных и грамотрицательных микроорганизмов. У соединений Va, Vd наблюдалась высокая активность в отношении *S. aureus*, у соединения Vc в отношении грибов рода *Candida*. В отношении грибов рода *Candida* исследуемые вещества оказали умеренное действие. Увеличение радикала (гексил) вызывает снижение активности к *S. aureus*. К веществам, показавшим наивысшую активность, не было выявлено формирования резистентности у исследуемых культур при пассаже в течение четырех недель.

#### Выводы

1. Для полученных соединений проведено прогнозирование возможных видов биологической активности в программе *PASS Professional 2007*, оценено соответствие правилу Липинского.

2. Установлено, что соединения пригодны для дальнейшего изучения их биологической активности в связи с высокой вероятностью ее проявления, низкой вероятностью проявления токсических эффектов и высоким структурным сходством с лекарственными веществами.

3. Проведено испытание антимикробной и противогрибковой активности новых соединений, в результате которого установлено, что данные структуры могут быть перспективными для дальнейшего изучения антистафилококковой и

противогрибковой активности с модификацией активных фармакофоров.

#### Перспективы дальнейших исследований.

Планируется провести модификацию соединений в соответствии с полученными результатами с целью расширения спектра активности, введение нитро- и фтор-заместителей в различные положения, определение антимикробной активности *in vitro* синтезированных вновь соединений.

#### Литература

1. Методические указания МУК 4.2.1890-04 «Определение чувствительности микроорганизмов к антибактериальным препаратам». Утверждены и введены в действие главным государственным санитарным врачом Российской Федерации Г.Г. Онищенко 04.03.2004г.
2. Sharma P. Synthesis and QSAR studies of pyrimido[4,5-d]pyrimidine-2,5-dione derivatives as potential antimicrobial agents / P. Sharma, N. Rane, V.K. Gurram // *Bioorg. Med. Chem. Lett.* – 2004. – Vol. 14, № 16. – P. 4185-4190.
3. Lipinski C.A. Experimental and computational approaches to estimate solubility and permeability in drug discovery and development settings / C.A. Lipinski, F. Lombardo, B.W. Dominy [et al.] // *Adv Drug Del Rev.* – 2001. – Vol. 46. – P. 3-26.
4. Spectral Database for Organic Compounds SDBS [Online]. URL: [http://riodb01.ibase.aist.go.jp/sdbs/cgi-bin/direct\\_frame\\_top.cgi](http://riodb01.ibase.aist.go.jp/sdbs/cgi-bin/direct_frame_top.cgi).
5. Castillo A.M. Fast and accurate algorithm for the simulation of NMR spectra of large spin systems / A.M. Castillo, L. Patiny, J. Wist // *J. of Magnetic Resonance.* – 2011. – Vol. 209, № 2. – P. 123-130.
6. Li J.J. *Contemporary drug synthesis* / J.J. Li // John Wiley & Sons, 2004. – 238 p.



**ПОШУК ПЕРСПЕКТИВНИХ ТЕТРАГІДРОПІРИМІДИНІВ З АНТИМІКРОБНИМИ  
ВЛАСТИВОСТЯМИ***А.В. Дубіщев, А.А. Осипова, А.О. Осипов*

**Резюме.** Для дослідження на антимікробну активність пропонується ряд новосинтезованих сполук, похідних тетрагідропіримідину. Показано, що деякі зі сполук є перспективними у зв'язку з проявом активності стосовно *S. aureus*.

**Ключові слова:** тетрагідропіримідин, антимікробна активність, скринінг.

**A SEARCH FOR PERSPECTIVE TETRAHYDROPYRIMIDINES WITH THE  
ANTIMICROBIAL PROPERTIES***A.V. Dubischev, A.A. Osipova, A.O. Osipov*

**Abstract.** A series of new synthetic compounds, derivatives of tetrahydropyrimidine, are proposed for an antimicrobial activity research. It is shown that some of the compounds are perspective in connection with a manifestation of activity in relation to *S. aureus*.

**Key words:** tetrahydropyrimidine, antimicrobial activity, screening.

State Medical University (Samara, Russian Federation),  
State University (Samara, Russian Federation)

Рецензент – проф. І.І. Заморський

Buk. Med. Herald. – 2012. – Vol. 16, № 3 (63), part 2. – P. 110-113

Надійшла до редакції 09.09.2012 року

---

© А.В. Дубіщев, А.А. Осипова, А.О. Осипов, 2012

УДК 616.61-002.3-003.7-036.12+616-002-002-02

*В.Н. Ельський, С.Н. Шамраев, А.Г. Кривобок, С.А. Сохин***ЭТИОЛОГИЧЕСКАЯ СТРУКТУРА ИНФЕКЦИИ ПРИ ХРОНИЧЕСКОМ  
КАЛЬКУЛЕЗНОМ ПИЕЛОНЕФРИТЕ В ЗАВИСИМОСТИ  
ОТ ТИПА ВОСПАЛЕНИЯ В ПОЧКАХ**

Донецкий национальный медицинский университет, Украина

---

**Резюме.** С целью уточнения этиологической структуры возбудителей хронического калькулезного пиелонефрита у больных с серозным и гнойным воспалительным процессом в почках проанализированы 243 случая хронического пиелонефрита и МКБ. Выделены три группы пациентов с серозным, гнойным воспалительным процессом в почках, но без клиники бактериального шока, гнойным воспалительным процессом в почках и с клиникой тяжелого сепсиса и бактериального шока. Установлено, что для обструктивного пиелонефрита, вызванного мочекаменной болезнью, характерна дина-

мическая структура возбудителей. Серозное и гнойное воспаление почечной ткани могут вызывать разные возбудители, но наиболее частым из них является кишечная палочка. С тяжестью воспалительного процесса и почечной деструкции характер возбудителей меняется. Наиболее тяжело протекает воспаление, вызванное синегнойной палочкой. Для мочевой флоры больных пиелонефритом характерна высокая резистентность к часто используемым антибактериальным препаратам.

**Ключевые слова:** инфекция, пиелонефрит, мочекаменная болезнь.

---

**Введение.** Мочекаменная болезнь (МКБ) среди всех заболеваний почек занимает второе место, она в 95 % случаев сочетается с пиелонефритом [1, 3]. Оба эти заболевания наблюдаются в любом возрасте, но наиболее часто в трудоспособном возрасте [2, 3]. Частые обострения и прогрессирование нефропатий ведут к развитию сепсиса, бактериального шока и почечной недостаточности, и это подчеркивает социальную значимость проблемы [1-4]. Определение типов возбудителей и их чувствительности к антибактериальным препаратам при калькулезном пиелонефрите имеет важное значение для выбора оптима-

льной антибиотикотерапии и улучшения исхода нефропатий и качества жизни пациентов.

**Цель исследования.** Уточнение этиологической структуры возбудителей хронического калькулезного пиелонефрита у больных с серозным и гнойным воспалительным процессом в почках.

**Материал и методы.** Проанализированы 243 случая хронического пиелонефрита и МКБ у больных, у которых в моче был выявлен один тип возбудителя. Все больные проходили лечение в клинике урологии Донецкого национального медицинского университета за последние 6 лет. Мужчин было 84 % (204), женщин 16 % (39). В

возрасте 25-50 лет было 72 % (175) больных. Всем больным были проведены диагностические исследования, включающие идентификацию выделенной культуры бактерий и определение их чувствительности к антибактериальным средствам, и лечение (консервативное и операции) в полном объеме. Операции касались устранения обструкции, вызванной камнем, расположенным в верхнем отделе мочевыделительной системы. Характер воспалительного процесса у пациентов был подтвержден данными интраоперационных биопсий. По результатам этих биопсий и клинически все больные были разделены на три группы. В первую группу вошли больные, у которых в почечной ткани имело место серозное воспаление (116), во вторую группу (99) – гнойное, но без признаков бактериального шока, в третью (29) –

гнойное воспаление с клиническими проявлениями тяжелого сепсиса и бактериального шока. По типу камнеобразования у 63 % (153) человек были кальцеевооксалатные и кальцеевофосфатные, у 22 % (53) – магниевые, у 10 % (24) – ураты, у 5 % (13) – цистиновые камни.

**Результаты исследования и их обсуждение.**

При микробиологическом анализе мочи у больных трех выделенных групп были выявлены возбудители пиелонефрита, этиологическая структура которых представлена на рисунках 1-3.

Как видно из представленных данных, во всех случаях болезни наиболее частым возбудителем пиелонефрита являлась кишечная палочка, затем микроорганизмы родов клебсиеллы, протейя, стафилококков и др.

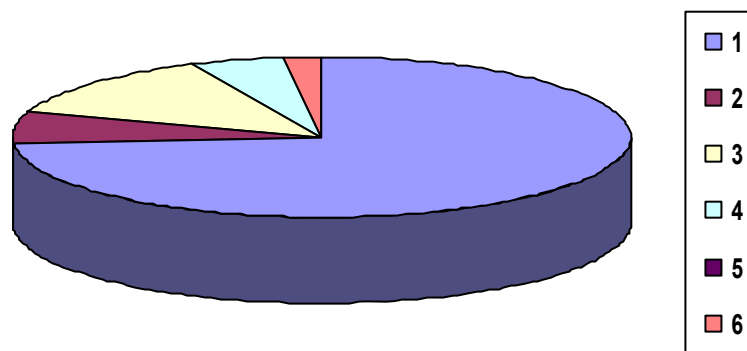


Рис. 1. Этиологическая структура пиелонефрита у больных с серозным типом воспаления почечной паренхимы

Примечание. 1 – *E. coli*; 2 – *Staphylococcus spp.*; 3 – *Klebsiella spp.*; 4 – *Proteus spp.*; 5 – *P. Aeruginosa* (не выявлено при серозном пиелонефрите); 6 – другие типы возбудителей

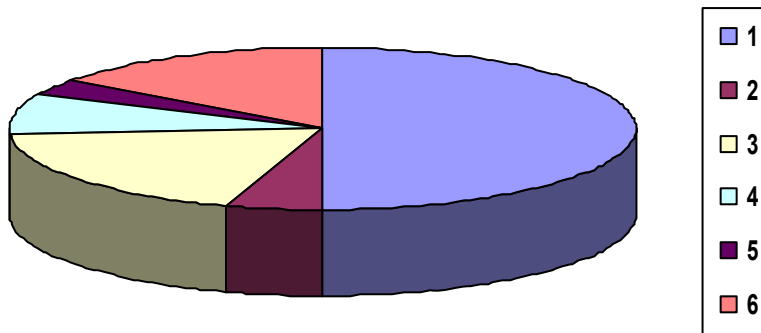


Рис. 2. Этиологическая структура пиелонефрита у больных с гнойным типом воспаления почечной паренхимы

Примечание. см. рис. 1

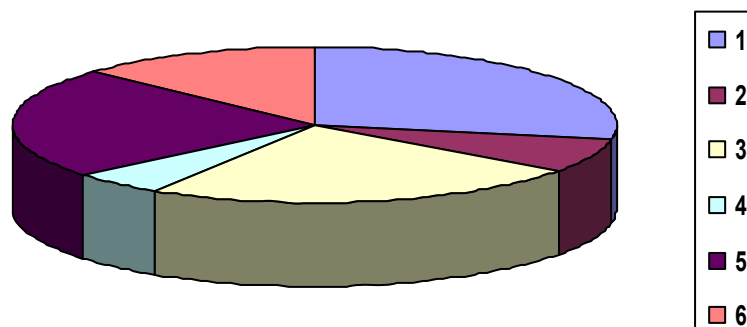


Рис. 3. Этиологическая структура пиелонефрита у больных с гнойным типом воспаления почечной паренхимы и генерализацией воспаления

Примечание. см. рис. 1

Обращает на себя внимание факт изменения структуры возбудителей пиелонефрита в зависимости от характера воспаления в почках и его тяжести. При гнойном воспалении доля кишечной палочки уменьшается, растет инфицированность почек клебсиеллезной инфекцией, а при генерализованных формах воспаления (при сепсисе и токсическом шоке) увеличивается доля синегнойной палочки. Полученные нами данные о составе и смене возбудителей мочевой инфекции при обструктивном пиелонефрите сопоставимы с международными исследованиями, в частности ARESC [2] и др. [1-4].

Нами также показано, что все выделенные микроорганизмы, особенно кишечная палочка и *Proteus spp.* обладали низкой чувствительностью к основным группам антибактериальных препаратов (карбапенемы, цефалоспорины, аминогликозиды, фторхинолоны, полусинтетические пенициллины). Этот факт в очередной раз подчеркивает, что недостаточно адекватная терапия антибиотиками, осуществляемая на предыдущих этапах лечения пациентов, способствовала росту полирезистентности микроорганизмов к антибактериальным препаратам. Устойчивость этих микроорганизмов также требует включения в программу лечения больных комплекса препаратов, воздействующих на разных возбудителей, а также изыскания новых подходов к иммунокоррекции и метаболической (протективной) терапии пиелонефрита.

#### Вывод

Для обструктивного пиелонефрита, вызванного мочекаменной болезнью, характерна дина-

мическая структура возбудителей. Серозное и гнойное воспаление почечной ткани могут вызывать разные возбудители, но наиболее частым из них является кишечная палочка. С тяжестью воспалительного процесса и почечной деструкции характер возбудителей меняется. Наиболее тяжело протекает воспаление, вызванное синегнойной палочкой. Для мочевой флоры больных пиелонефритом характерна высокая резистентность к часто используемым антибактериальным препаратам.

**Перспективы дальнейших исследований.** Выявление причин изменения типа воспаления в зависимости от возбудителей хронического калькулезного пиелонефрита.

#### Литература

1. Колпаков И.С. Мочекаменная болезнь: Учебное пособие для системы послевузовского профессионального образования врачей / И.С. Колпаков. – М.: Академия, 2006. – 232 с.
2. Лоран О.Б. Рецидивирующие инфекции мочевых путей. Алгоритм диагностики и лечения: Пособие для врачей / О.Б. Лоран. – М., 2008. – 32 с.
3. Тиктинский О.Л. Мочекаменная болезнь / О.Л. Тиктинский, В.П. Александров. – СПб., 2000. – 384 с.
4. Окклюзия мочевыводящих путей – основная причина развития ряда осложнений мочекаменной болезни / Э.К. Яненко, В.Б. Румянцев, Р.М. Сафаров [и др.] // Урология. – 2003. – № 1. – С. 17-21.

### ЕТИОЛОГІЧНА СТРУКТУРА ІНФЕКЦІЇ ПРИ ХРОНІЧНОМУ КАЛЬКУЛЬОЗНОМУ ПІЕЛОНЕФРИТІ ЗАЛЕЖНО ВІД ТИПУ ЗАПАЛЕННЯ В НИРКАХ

*В.М. Єльський, С.М. Шамраєв, О.Г. Кривобок, С.О. Сохін*

**Резюме.** З метою уточнення етіологічної структури збудників хронічного калькульозного піелонефриту в осіб із серозним і гнійним запальним процесом у нирках проаналізовано 243 випадки хронічного піелонефриту і сечокам'яної хвороби. Виділено три групи пацієнтів із серозним, гнійним запальним процесом у нирках, але без клініки бактерійного шоку, гнійним запальним процесом у нирках і з клінікою тяжкого сепсису і бактерійного шоку. Встановлено, що для обструктивного піелонефриту, що викликаний сечокам'яною хворобою, характерна динамічна структура збудників. Серозне і гнійне запалення ниркової тканини можуть викликати різні збудники, але найбільш частою з них є кишкова паличка. З тяжкістю запального процесу і ниркової деструкції характер збудників змінюється. Найбільш тяжкий перебіг має запалення, що викликане синьогнійною паличкою. Для сечової флори хворих на піелонефрит характерна висока резистентність щодо часто використовуваних антибактеріальних препаратів.

**Ключові слова:** інфекція, піелонефрит, сечокам'яна хвороба.

### ETIOLOGICAL STRUCTURE OF INFECTION WITH CHRONIC CALCULOUS PYELONEPHRITIS, DEPENDING ON THE TYPE OF INFLAMMATION IN THE KIDNEYS

*V.N. Yel'sky, S.N. Shamrayev, A.G. Krivobok, S.A. Sokhin*

**Abstract.** In order to clarify the etiological structure of pathogens of chronic calculous pyelonephritis in patients with serous and purulent inflammation in the kidneys 243 cases of chronic pyelonephritis and urolithiasis have been analyzed. 3 groups of patients with a serous, purulent process in the kidneys, but without a clinical presentation of bacterial shock, a purulent inflammatory process in the kidneys and with a clinical presentation of severe sepsis and bacterial shock have been singled out. It has been established that obstructive pyelonephritis caused by urolithiasis is characterized by a dynamic

structure of pathogens. A serous and purulent inflammation of the kidney tissue can be caused by different pathogens, but the most common of these is *E. coli*. With the severity of inflammation and kidney destruction the character of pathogens changes. An inflammation caused by *Pseudomonas aeruginosa* proceeds most severely. High resistance to frequently used antibacterial agents is characteristic of the urinary flora of patients, suffering from pyelonephritis.

**Key words:** infection, pyelonephritis, urolithiasis.

National Medical University (Donetsk, Ukraine)

Рецензент – проф. І.І. Заморський

Buk. Med. Herald. – 2012. – Vol. 16, № 3 (63), part 2. – P. 113-116

Надійшла до редакції 14.06.2012 року

© В.Н. Ельський, С.Н. Шамраев, А.Г. Кривобок, С.А. Сохин, 2012

УДК 616.62-003.7-085.276-036-092.9

*Т.И. Ермоленко, И.А. Зупанец<sup>1</sup>*

## ИЗУЧЕНИЕ ВЛИЯНИЯ НОВОГО ОРИГИНАЛЬНОГО ПРЕПАРАТА «ФЛАРОСУКЦИН» НА ТЕЧЕНИЕ УРОЛИТИАЗА В ЭКСПЕРИМЕНТЕ

Харьковский национальный медицинский университет

<sup>1</sup>Национальный фармацевтический университет, г. Харьков, Украина

**Резюме.** В исследовании на крысах изучено уролитолитическое действие фларосукцина. Доказано, что применение исследуемого препарата приводит к значи-

тельному уменьшению минеральной части на диске, вшитом в мочевой пузырь крыс.

**Ключевые слова:** экспериментальный уролитиаз, буферный комплекс.

**Введение.** Мочекаменная болезнь (МКБ), уролитиаз, нефролитиаз – наиболее распространенное урологическое заболевание, связанное с образованием в собирательной системе почек кристаллизованных солей, образующих конкременты и характеризующееся частыми рецидивами.

Увеличение с годами уровней заболеваемости и распространенности данной патологии касается всех слоев населения и прослеживается практически во всех регионах Украины. При этом соответствующие показатели достоверно выше среди городского населения и лиц нетрудоспособного возраста. По высоким ее значениям выделены Центральный, Северо-восточный регионы, а также города Киев и Севастополь [1]. В связи с этим данная проблема принимает социальный характер и актуальность современной медицины эффективного лечения МКБ и профилактики повторного камнеобразования.

Методы лечения больных мочекаменной болезнью можно разделить на две основные группы: консервативные и оперативные. Выбор метода зависит от общего состояния больного, его возраста, от клинического течения заболевания, величины и локализации камня, от анатомо-функционального состояния почки [5]. Консервативная терапия не рассматривается как альтернатива удаления камня современным методам оперативного лечения, а является одним из этапов в комплексном лечении больного. Консервативная терапия, как один из этапов комплексного лечения МКБ, включает применение лекарственных препаратов на основе экстрактов лекарственных

растений с противовоспалительным, спазмолитическим, мочегонным эффектами, способствующими уменьшению болевых ощущений и ликвидации дизурических расстройств. Совместное назначение с фитотерапией буферных комплексов, которые ощелачивают мочу, дает реальную возможность провести коррекцию рН мочи и создать условия для выделения избытка солей, участвующих в формировании конкрементов и растворению мелких конкрементов [3, 5].

Поэтому, перспективным направлением в консервативном лечении МКБ, является создание ЗАО НПЦ «Борщаговским ХФЗ» (г. Киев) нового, оригинального, комбинированного препарата «Фларосукцин» в форме сиропа. Который в своем составе содержит суммарный растительный экстракт из травы астрагала серпоплодного, листьев березы, цветов липы и буферный сукцинатный комплекс [2, 4].

**Цель исследования.** Изучить уролитолитическое действие нового комбинированного препарата «Фларосукцин» на крысах при экспериментальном нефролитиазе. В качестве референс препарата использовали пасту «Фитолизин» («Herbapol», Польша).

**Материал и методы.** Исследования проведены на нелинейных половозрелых белых беспородных крысах обоего пола массой 220-250 г. Экспериментальное образование камней у крыс вызывали с помощью литогенного агента 1 % раствора этиленгликоля. С этой целью животным под нембуталовым наркозом (30 мг/кг внутривенно 0,1 % раствора), проводили лапарато-

Таблица

## Сравнительное влияние препаратов Фларосукцин и Фитолизин на изменение массы диска, вшитого в мочевого пузыря крыс

Группы животных	Доза	n	Масса диска, мг через 18 суток	Прирост к исходной массе, %	Снижение к патологии, %
Интактные	-	9	30,4±0,08		
Патология	-	9	65,5±1,4*	115,5	-
Фларосукцин	2,0 мл/кг	9	38,0±0,82**	25,0	42,0
Фитолизин	1,3 г/кг	9	49,8±1,86***	63,8	24,0

Примечание. - \* достоверность различий по отношению к интактным животным ( $p < 0,05$ ); - \*\* достоверность различий по отношению к контролю ( $p < 0,05$ ); - \*\*\* достоверность различий по отношению к препарату сравнения ( $p < 0,05$ )

мию и в мочевого пузыря вводили стерильный цинковый диск массой 30 мг, затем рану послойно зашивали. После заживления операционной раны животным вводили ежедневно внутривенно 6 мл 1 % раствора этиленгликоля в течение 18 дней. Животные были распределены на четыре группы (n=9): 1-ая группа – интактный контроль; 2-ая – контроль патологии; 3-я – фларосукцин в дозе 2,0 мл/кг; 4-ая – препарат сравнения фитолизин в дозе 1,3 г/кг. Через 18 суток после эксперимента для оценки развития патологии и эффективности препаратов животных контрольной и экспериментальных групп подвергали эвтаназии в соответствии с Директивой 86/609 ЕЕС и соглашением Совета Европы ETS 123. У животных вскрывали мочевого пузыря, извлекали диск, высушивали до постоянной массы и взвешивали. Статистическую обработку результатов проводили с помощью компьютерной программы «Statistica» с определением t- критерия Стьюдента.

**Результаты исследования и их обсуждение.**

Внутрижелудочное введение 1 % раствора этиленгликоля оказывает определенное влияние на увеличение массы вшитого в мочевого пузыря диска, результаты представлены в таблице.

Из данных, приведенных в таблице, видно, что ежедневное введение этиленгликоля крысам вызывает статистически достоверное в 2 раза увеличение массы диска, за счет образования на поверхности диска серовато-желтого образования (камня). При этом чистый вес камня составил в среднем 35,1 мг. Применение препарата фларосукцин на фоне развития патологии способствует уменьшению минеральной части вшитого в мочевого пузыря диска на 42 % по сравнению с группой контроля патологии, превышая исходную массу диска в среднем на 25 %. Применение препарата сравнения фитолизин так же оказывает влияние на массу диска. Однако, в отличие от изучаемого препарата, эффект выражен в меньшей степени. Так, применение препарата фитолизин приводит к

уменьшению массы камня, образовавшегося на диске всего на 24 % в сравнении с патологией, что на 39 % выше, чем в группе животных, получавших препарат Фларосукцин.

**Вывод**

Применение препарата фларосукцин на модели экспериментального уролитиаза приводит к значительному уменьшению минеральной части на диске, вшитом в мочевого пузыря, что достоверно снижает литогенные свойства этиленгликоля.

**Перспективы дальнейших исследований** заключаются в изучении влияния препарата «Фларосукцин» на течение экспериментальной почечной недостаточности у крыс.

**Литература**

1. Динаміка захворюваності та поширеності сечокам'яної хвороби серед дорослого населення України / О.Ф. Возіанов, С.П. Пасечніков, Н.О. Сайдакова [та ін.] // Здоров'я людини. – 2010. – № 3 (33). – С. 164-171.
2. Єрмоленко Т.І. Експериментальні підходи до підбору оптимальної кількості рослинних компонентів у комбінованих уролітичних засобах / Т.І. Єрмоленко, Д.І. Зупанець, О.О. Андрєєва // Клін. фармація. – 2011. – Т. 15, № 4. – С. 34-37.
3. Єрмоленко Т.І. Фармацевтична опіка хворих на сечокам'яну хворобу при застосуванні нового уролітичного засобу «Фларосукцин» / Т.І. Єрмоленко, Т.С. Жулай // Фармац. часопис. – 2011. – № 4 (33). – С. 113-116.
4. Липкан Г.Н. Применение астрагала сладколистного и других неофициальных видов астрагалов в народной медицине // Фітотерапія в Україні. – 2000. – № 2. – С. 34-38.
5. Рациональная фармакотерапия в урологии. Руководство для практикующих врачей / Под общей ред. Н.А. Лопаткина, Т.С. Перепановой. – М.: Из-во «Литтерра», 2006. – 818 с.

**ВИВЧЕННЯ ВПЛИВУ НОВОГО ОРИГІНАЛЬНОГО ПРЕПАРАТУ «ФЛАРОСУКЦИН»  
НА ПЕРЕБІГ УРОЛІТІАЗУ В ЕКСПЕРИМЕНТІ***Т.І. Єрмоленко, І.А. Зупанець*

**Резюме.** У дослідженні на щурах вивчено уролітолітичну дію фларосукцину. Доведено, що застосування досліджуваного препарату призводить до значного зменшення мінеральної частини на диску, який був вшитий у сечовий міхур щурів.

**Ключові слова:** експериментальний уролітіаз, буферний комплекс.

**AN INVESTIGATION OF THE INFLUENCE OF A NEW ORIGINAL DRUG "FLAROSUCCIN"  
ON THE COURSE OF EXPERIMENTAL UROLITHIASIS***T.I. Yermolenko, I.A. Zupanets*

**Abstract.** The urolitholytic effect of Flarosuccin has been studied on rats in the paper. It has been proved that the use of the drug under study leads to a significant decrease of the mineral part of the disk, sutured into the urinary bladder of rats.

**Key words:** experimental urolithiasis, buffered complex

National Medical University,  
National Pharmaceutical University (Khar'kov, Ukraine)

Рецензент – проф. І.І. Заморський

Buk. Med. Herald. – 2012. – Vol. 16, № 3 (63), part 2. – P. 116-118

Надійшла до редакції 10.08.2012 року

© Т.І. Єрмоленко, І.А. Зупанець, 2012

УДК 615.356:577.16.53:616.62-003.7

*А.Ю. Жариков, В.М. Брюханов, В.В. Лампатов***ФАРМАКОЛОГИЧЕСКАЯ СТИМУЛЯЦИЯ СИНТЕЗА ПРОТРОМБИНА –  
НОВЫЙ ПОДХОД К ЛЕЧЕНИЮ МОЧЕКАМЕННОЙ БОЛЕЗНИ**

ГБОУ ВПО Алтайский государственный медицинский университет  
Минздравсоцразвития, г. Барнаул, Российская Федерация

**Резюме.** Цель исследования – изучить влияние менадиона натрия бисульфита на течение экспериментальной мочекаменной болезни. Экспериментальная мочекаменная болезнь моделировалась у двух групп крыс путем потребления в течение 6 недель 1 % раствора этиленгликоля в виде питья. Первая группа являлась контрольной. Во второй группе, начиная с третьей недели, ежедневно вводился подкожно менадион натрия бисульфит в дозе 500 мкг/кг. Осуществлялось определе-

ние показателей экскреторной функции почек, измерение активности маркерных ферментов и процесса свободно-радикального окисления, а также морфометрическое исследование почечных срезов. Установлено, что менадион натрия бисульфит существенно облегчает течение экспериментальной мочекаменной болезни.

**Ключевые слова:** мочекаменная болезнь, менадион натрия бисульфит.

**Введение.** Мочекаменная болезнь (МКБ) – распространенное урологическое заболевание, которым в современном мире страдает 10-15 % населения развитых стран. При этом существующие методы медикаментозной коррекции нефролитиаза весьма ограничены, что делает поиск новых фармакологических подходов к лечению МКБ актуальным.

Известно, что важную роль в сдерживании литогенеза в почках играют макромолекулярные пептидные ингибиторы кристаллизации, один из которых – фрагмент протромбина 1 (ФП1), являющийся продуктом распада протромбина [3]. Последний, в свою очередь, вырабатывается в печени под контролем витамина К. Поэтому воз-

никло предположение, что фармакологическая стимуляция синтеза протромбина может усилить ингибирующую активность ФП1 в почках, оказывая тем самым благоприятное влияние на течение экспериментальной мочекаменной болезни.

**Цель исследования.** Изучить влияние менадиона натрия бисульфита, водорастворимого аналога витамина К, на течение экспериментальной мочекаменной болезни.

**Материалы и методы.** Эксперименты проведены в двух группах аутбредных крыс-самцов сток Вистар. Первая группа являлась контрольной, в которой животные с целью моделирования МКБ на протяжении шести недель получали в виде питья 1 % раствор этиленгликоля [3]. Во

второй группе (подопытная группа) крысы после шести недель потребления ЭГ, начиная с 4-й недели, на протяжении последующих трех недель подкожно получали раствор менадиона натрия бисульфита в дозе 500 мкг/кг. Каждые 3-4 дня производился сбор суточного объема мочи, в которой определялась концентрация ионов оксалата методом высокоэффективной жидкостной хроматографии (ВЭЖХ) по разработанной в нашей лаборатории методике [2]. Кроме того, каждые семь дней проводилось определение активности в моче маркерных ферментов повреждения почечного эпителия: лактатдегидрогеназы – ЛДГ (характеризует степень цитолиза клеток),  $\gamma$ -глутамилтрансферазы – ГГТ (свидетельствует о степени повреждении клеточных мембран), N-ацетил- $\beta$ -D-глюкозаминидазы – НАГ (демонстрирует функциональные нарушения нефроцитов). Активность всех определяемых ферментов рассчитывалась относительно концентрации креатинина в моче, выражавшейся в мг/л, и обозначалась в единицах U/мг креатинина в сутки, как это принято в биохимических исследованиях. На 42-й день эксперимента крысы из обеих групп подвергались декапитации под эфирным наркозом с соблюдением требований Хельсинкской декларации Всемирной медицинской ассоциации (2000 г). У декапитированных крыс изымались почки, которые служили материалом для проведения морфологических исследований на предмет наличия кальциевых депозитов гистохимическим методом Косса. Статистическая обработка проводилась по методу парных сравнений с использованием критерия Манна-Уитни.

**Результаты исследования и их обсуждение.** Проведенные эксперименты показали, что применение 1 % раствора ЭГ в течение шести недель спровоцировало развитие у крыс контрольной группы МКБ, что подтверждалось характерными биохимическими и морфологическими признаками. Было установлено, что уже на 3-й день опыта в моче появились оксалат-ионы в концентрации  $1,3 \pm 0,29$  мг/мл, после чего величина описываемого показателя оставалась на неизменно высоком уровне вплоть до конца периода наблюдений ( $1,1-1,7$  мг/мл на протяжении опыта). Параллельно в моче животных контрольной группы наблюдался последовательный рост активности маркерных энзимов, в результате которого по истечении шести недель опыта активность ЛДГ увеличилась по сравнению с исходным уровнем в 2,9 раза (с  $0,18 \pm 0,015$  до  $0,53 \pm 0,018$  U/мг креатинина в сутки;  $p < 0,001$ ); ГГТ – в 1,6 раза (с  $0,26 \pm 0,015$  до  $0,42 \pm 0,049$  U/мг креатинина в сутки;  $p < 0,001$ ); НАГ – в 3,8 раза (с  $8,4 \pm 0,32 \times 10^{-3}$  до  $31,9 \pm 2,86 \times 10^{-3}$  U/мг креатинина в сутки;  $p < 0,001$ ). Наконец, результаты морфометрии показали, что в области почечного сосочка контрольных животных произошло формирование значительного количества кальциевых депозитов ( $27,4 \pm 3,22$  в поле зрения), средний размер которых составил  $12,0 \pm 0,62$  мкм.

В подопытной группе в первые три недели эксперимента также наблюдались характерные признаки развития нефролитиаза: пересыщение мочи оксалат-ионами и рост ферментативной активности в моче. В этих условиях последовавшее затем трехнедельное применение менадиона натрия бисульфита привело к существенному облегчению протекания экспериментальной патологии. Было установлено, что концентрация оксалат-ионов в моче крыс второй группы, начиная с 7-го дня лечения, снижалась относительно контрольной группы в 1,4-1,7 раза (до  $0,9-1,0$  мг/мл;  $p < 0,02$ ). Кроме того, по завершении опыта активность ЛДГ уступала контрольному уровню в 2 раза ( $0,27 \pm 0,031$  против  $0,53 \pm 0,018$  U/мг креатинина в сутки;  $p < 0,001$ ); ГГТ – в 1,9 раза ( $0,22 \pm 0,025$  против  $0,42 \pm 0,049$  U/мг креатинина в сутки;  $p < 0,001$ ); НАГ – в 2,5 раза ( $12,8 \pm 0,35$  против  $31,9 \pm 2,86 \times 10^{-3}$  U/мг креатинина в сутки;  $p < 0,001$ ). Окончательным подтверждением антилитогенной эффективности менадиона натрия бисульфита стали результаты морфометрии, согласно которым количество кальциевых депозитов в области почечного сосочка подопытных животных уменьшилось в 1,5 раза (с  $27,4 \pm 3,22$  до  $18,2 \pm 2,13$  в поле зрения;  $p < 0,02$ ), а их средний размер – в 1,7 раза (с  $12,0 \pm 0,62$  мкм до  $7,0 \pm 0,28$  мкм;  $p < 0,001$ ).

Таким образом, в ходе данного исследования продемонстрировано, что применение менадиона натрия бисульфита в условиях экспериментальной МКБ сопровождалось существенным ослаблением литогенеза, о чем свидетельствовали снижение мочевой концентрации оксалат-ионов, стабилизация активности маркерных ферментов повреждения нефроцитов, а также уменьшение количества и среднего размера кальциевых депозитов. Вероятно, это произошло из-за длительной стимуляции выработки протромбина в печени подопытных крыс, в результате которой в крови, а затем и в почках, повысилась концентрация фрагмента протромбина 1, что обеспечило эффективное лечение МКБ [1].

### Выводы

1. Длительное применение менадиона натрия бисульфита в условиях экспериментальной мочекаменной болезни сопровождается ослаблением тяжести заболевания, что проявляется уменьшением пересыщения мочи, восстановлением структурной и функциональной целостности почечного эпителия, снижением количества и размеров кальциевых депозитов.

2. Полученные результаты открывают новый фармакологический подход к лечению мочекаменной болезни.

**Перспективы дальнейших исследований.** Разработка новых препаратов для лечения мочекаменной болезни, содержащих менадиона натрия бисульфит и стимулирующих синтез протромбина.

## Література

1. Зверев Я.Ф. Современные представления о модуляторах оксалатного нефролитиаза. Ингибиторы кристаллизации / Я.Ф. Зверев, А.Ю. Жариков, В.М. Брюханов, В.В. Лампатов [и др.] // Нефрология. – 2010. – Т. 14, № 1. – С. 29-49.
2. Новый способ определения оксалат-ионов в моче / А.Ю. Жариков, В.В. Лампатов, Я.Ф. Зверев [и др.] // Клин. лаб. диагност. – 2010. – № 12. – С. 3-5.
3. Современные методы моделирования оксалатного нефролитиаза / А.Ю. Жариков, В.М. Брюханов, Я.Ф. Зверев [и др.] // Нефрология. – 2008. – Т. 12, № 4. – С. 28-35.

### ФАРМАКОЛОГІЧНА СТИМУЛЯЦІЯ СИНТЕЗУ ПРОТРОМБІНУ – НОВИЙ ПІДХІД ДО ЛІКУВАННЯ СЕЧОКАМ'ЯНОЇ ХВОРОБИ

*А.Ю. Жариков, В.М. Брюханов, В.В. Лампатов*

**Резюме.** Мета дослідження — вивчити вплив менадіону натрію бісульфіту на перебіг експериментальної сечокам'яної хвороби. Експериментальна сечокам'яна хвороба моделювалася у двох груп щурів шляхом споживання протягом 6 тижнів 1 % розчину етиленгліколю у вигляді пиття. Перша група була контрольною. У другій групі, починаючи з третього тижня, щодня вводився підшкірно менадіону натрію бісульфіт у дозі 500 мкг / кг. Здійснювалося визначення показників екскреторної функції нирок, вимірювання активності маркерних ферментів і процесу вільнорадикального окиснення, а також морфометричні дослідження ниркових зрізів. Встановлено, що менадіону натрію бісульфіт істотно полегшує перебіг експериментальної сечокам'яної хвороби.

**Ключові слова:** сечокам'яна хвороба, менадіону натрію бісульфіт.

### PHARMACOLOGICAL STIMULATION OF PROTHROMBIN SYNTHESIS – A NEW APPROACH TO THE TREATMENT OF UROLITHIASIS

*A. Yu. Zharikov, V. M. Briukhanov, V. V. Lampatov*

**Abstract.** The aim of the investigation is to study the effect of menadione sodium bisulfite on the course of experimental urolithiasis. Experimental urolithiasis was simulated in two groups of rats via consuming 1 % ethylene glycol solution as a drink during 6 weeks. The first group served as a control. Menadione sodium bisulfite was introduced subcutaneously in a dose of 500 mkg/kg daily in the second group, starting from the third week. The authors implemented a determination of the indices of the renal excretory function, a measurement of the activity of marker enzymes and the process of free radical oxidation, as well as a morphometric study of renal sections. It has been established that menadione sodium bisulfate relieves essentially the course of urolithiasis.

**Key words:** urolithiasis, menadione sodium bisulfite.

Altai State Medical University (Barnaul, Russian Federation)

Рецензент – проф. І.І. Заморський

Buk. Med. Herald. – 2012. – Vol. 16, № 3 (63), part 2. – P. 118-120

Надійшла до редакції 10.08.2012 року

© А.Ю. Жариков, В.М. Брюханов, В.В. Лампатов, 2012

УДК 663.253.41:547.631.4

*А.Л. Загайко, В.П. Филимоненко, Г.Б. Кравченко, Ю.І. Кочубей*

### ВПЛИВ ПОЛІФЕНОЛЬНИХ КОНЦЕНТРАТІВ З НАСІННЯ ВИНОГРАДУ НА ПОКАЗНИКИ АЗОТИСТОГО МЕТАБОЛІЗМУ НИРОК ЩУРІВ В УМОВАХ СТРЕСУ

Національний фармацевтичний університет, м. Харків, Україна

**Резюме.** Одноразове уведення адреналіну викликає активацію катаболізму, що супроводжується порушеннями азотистого метаболізму. Профілактичне уведення поліфенолів із насіння винограду надає нормалізуючого впливу.

**Ключові слова:** адреналін, поліфеноли винограду, азотистий метаболізм, нирки.

**Вступ.** Нирки характеризуються високим рівнем метаболічних процесів, причому вони є переважно аеробними органами, які поглинають

до 10% усього кисню. Інтенсивність окисних процесів у нирках визначає їх надзвичайну чутливість до змін окисно-відновного балансу в ор-

© А.Л. Загайко, В.П. Филимоненко, Г.Б. Кравченко, Ю.І. Кочубей, 2012



ганізмі. Порушення прооксидантно-антиоксидантного статусу та, як наслідок, активація вільнорадикальних процесів спостерігаються за дії будь-якого стрес-чинника та є етіопатологічним фактором низки захворювань нирок. Тому профілактичне уведення антиоксидантів може бути доцільним для захисту нирок в умовах стресу. Відомо, що найактивніше в нирках відбувається обмін білків [2]. Разом з тим, дані літератури щодо змін у метаболізмі нітрогенвмісних сполук у нирках за стресу нечисленні, а вплив профілактичного уведення антиоксидантів недостатньо вивчений. Особливо перспективним може бути дослідження сполук, які володіють, поряд з антиоксидантною, фітоестрогенною активністю, оскільки протекторний вплив естрогенів добре відомий. Одним із найбагатших джерел поліфенолів, які виявляють антиоксидантні, естрогеноподібні, антиатерогенні та протизапальні властивості, є Виноград культурний [3].

**Мета дослідження.** Дослідити можливість корекції порушень азотистого метаболізму в нирках, що розвиваються при стресі, за допомогою поліфенольних комплексів, отриманих з насіння Винограду культурного різних сортів.

**Матеріал і методи.** Робота виконана на безпородних самцях щурів масою 180-220 г, які утримувалися на стандартному раціоні віварію. Стрес викликали одноразовим підшкірним уведенням адреналіну в дозі 2 мг/100 г маси тіла [1]. Тварин декапітували під хлоразоло-уретановим наркозом через 1 год після ін'єкції. Інтактним

тваринам вводили відповідний об'єм фізрозчину. Поліфенольні концентрати (ПФК) з насіння винограду сортів "Каберне" та "Ркацителі" вводили щоденно протягом 14 діб внутрішньошлунково з розрахунку 9 мг поліфенолів/100 г маси тіла. Дослідження проводили відповідно до національних "Загальних етичних принципів експериментів на тваринах" (Україна, 2001). Об'єктом дослідження був гомогенат нирок.

Визначення кількості аргініну, сечовини, цитруліну, білка, сечової кислоти та активностей аргінази, аланінамінотрансферази (АлАТ), аспаратамінотрансферази (АсАТ) та  $\gamma$ -глутамілтранспептидази (ГГТП) проводили стандартними методами за допомогою наборів реактивів виробництва ТОВ НВП «Філісит-Діагностика», Україна.

Результати експериментів обробляли статистично, вірогідність змін оцінювали за допомогою непараметричного критерію Манна-Уїтні.

**Результати дослідження та їх обговорення.** Як видно з даних таблиці, одноразове уведення адреналіну спричиняє підвищення аргіназної активності, яке супроводжується зниженням вмісту цитруліну та зростанням рівня сечовини, тобто адреналін активує сечоутворення. Одночасно спостерігається накопичення аргініну, яке, очевидно, пов'язане з порушенням співвідношення між його утворенням в орнітиновому циклі та розщепленням.

Встановлені зміни показників орнітинового циклу зумовлені активацією деградації білків під дією адреналіну. Відомо, що за умов стресу акти-

Таблиця

**Вплив профілактичного уведення концентратів із насіння винограду на вміст продуктів та активність ферментів азотистого обміну в нирках щурів за одноразового уведення адреналіну ( $M \pm m$ ,  $n=6$ )**

Групи тварин	Інтакт	Адреналін	ПФК «Каберне»+ адреналін	ПФК «Ркацителі»+ адреналін
Показники				
Аргіназа, мкмоль/хв на мг білка	0,59±0,03	0,87±0,06*	0,74±0,03* <sup>#</sup>	0,72±0,02* <sup>#</sup>
Сечовина, мкмоль/г тканини	20,19±1,22	31,75±0,39*	25,17±1,09* <sup>#</sup>	26,53±1,26* <sup>#</sup>
Цитрулін, нмоль/г тканини	103,61±12,17	71,92±1,62*	85,95±1,19* <sup>#</sup>	83,70±1,28* <sup>#</sup>
Аргінін, мкмоль/г	48,33±1,13	67,93±0,79*	41,02±0,31* <sup>#</sup>	53,69±0,49* <sup>#</sup>
Білок, мг/г тканини	149,73±7,71	132,46±2,64*	139,94±2,36	140,44±2,05 <sup>#</sup>
Сечова кислота, мкмоль/г тканини	74,71±1,66	198,85±1,71*	98,11±0,33* <sup>#</sup>	103,1±1,63* <sup>#</sup>
АлАТ, мкмоль/год×мг білка	1,73±0,05	4,88±0,12*	2,43±0,08* <sup>#</sup>	4,05±0,15* <sup>#</sup>
АсАТ, мкмоль/год×мг білка	3,07±0,13	5,32±0,04*	4,45±0,05* <sup>#</sup>	4,83±0,06* <sup>#</sup>
ГГТП, мкмоль/год×мг білка	12,89±0,25	25,59±0,42*	19,84±0,43* <sup>#</sup>	21,72±0,98 <sup>#</sup>

Примітка. \* –  $P < 0,05$  відносно контролю, # –  $P < 0,05$  відносно стресу; АлАТ – аланінамінотрансфераза, АсАТ – аспаратамінотрансфераза, ГГТП –  $\gamma$ -глутамілтранспептидаза

вусться використання карбонових скелетів амінокислот з енергетичними цілями, що призводить до накопичення аміаку, на знешкодження якого і спрямоване зростання активності ферментів орнітинового циклу.

Інтенсифікацію катаболічних процесів за гострого стресу підтверджують зміни рівнів білка і сечової кислоти та активності досліджених ферментів (табл.). Поряд зі зниженням загального вмісту білка на 12 % у нирках спостерігається значна активація аміотрансфераз.

Уведення адреналіну викликає майже 3-кратну активацію ГГТП реакції (табл.), що вказує, ймовірно, на інтенсифікацію транспортних процесів. Дане підвищення може бути як сприятливим, так і негативним. Припускають, що підвищення активності ГГТП може являти собою частину системи адаптації клітин до оксидативного стресу. Разом з тим, зростання внутрішньоклітинної активності ГГТП може призводити до дефіциту глутатіону, тобто мати прооксидантний ефект.

Профілактичне застосування ПФК з насіння винограду обох досліджених сортів у цілому надає нормалізуючого впливу на вивчені показники. Зокрема, попереднє введення поліфенолів винограду значно полегшує перебіг стрес-реакції, що відображається в зниженні інтенсивності катаболічних процесів (табл.). Так, введення тваринам ПФК нормалізує рівень сечовини, аргініну, сечової кислоти та активність аргінази і збільшує вміст цитруліну та білка. Досліджені ферментативні активності також відрізняються від стресорних у бік нормалізації.

## ВЛИЯНИЕ ПОЛИФЕНОЛЬНЫХ КОНЦЕНТРАТОВ ИЗ СЕМЯН ВИНОГРАДА НА ПОКАЗАТЕЛИ АЗОТИСТОГО МЕТАБОЛИЗМА ПОЧЕК КРЫС В УСЛОВИЯХ СТРЕССА

*А.Л. Загайко, В.П. Филимоненко, А.Б. Кравченко, Ю.И. Кочубей*

**Резюме.** Одноразовое введение адреналина вызывает активацию катаболизма, что сопровождается нарушениями азотистого метаболизма. Профилактическое введение полифенолов из семян винограда оказывает нормализующее влияние.

**Ключевые слова:** адреналин, полифенолы винограда, азотистый метаболизм, почки.

## THE INFLUENCE OF POLYPHENOLIC CONCENTRATES FROM GRAPE SEEDS ON THE PARAMETERS OF NITROGEN METABOLISM IN THE RAT KIDNEYS UNDER STRESS

*A.L. Zahaiko, V.P. Fylymonenko, H.B. Kravchenko, Yu.I. Kochubei*

**Abstract.** A single adrenaline administration causes an activation of catabolism that is accompanied with disorders of nitrogen metabolism. Prophylactic pretreatment by polyphenols from grape seeds exerts a normalizing effect.

**Key words:** adrenaline, grape polyphenols, nitrogen metabolism, kidneys.

National University of Pharmacy (Kharkiv)

Рецензент – проф. І.І. Заморський

Buk. Med. Herald. – 2012. – Vol. 16, № 3 (63), part 2. – P. 120-122

Надійшла до редакції 14.06.2012 року

УДК 611.61:613.693

*Е.Н. Зайцева, А.В. Дубищев***ВЛИЯНИЕ ИСКУССТВЕННОЙ СИЛЫ ТЯЖЕСТИ 2G  
НА ЭКСКРЕТОРНУЮ ФУНКЦИЮ ПОЧЕК**

Самарский государственный медицинский университет, Россия

**Резюме.** Первое упоминание о лечебном использовании искусственной силы тяжести (ИСТ) на живые организмы относится к VIII веку. Сегодня интерес ученых к данному вопросу возрастает с каждым днем, однако данные о влиянии ИСТ на выделительную функцию почек носят малочисленный, разрозненный и не систематизированный характер [1]. В связи с этим

представляется весьма актуальным изучить действие ИСТ на почечную экскрецию воды, электролитов и креатинина в эксперименте.

**Ключевые слова:** экскреторная функция почек, повышенная сила тяжести.

**Введение.** В специализированной литературе, посвященной применению гравитационных перегрузок в аэрокосмической и клинической медицине, для их обозначения и лечебного метода используют следующие термины: искусственная сила тяжести, повышенная сила тяжести, искусственная гипергравитация, радиальные ускорения, центробежные перегрузки, искусственные перегрузки, гравитационная перегрузка, повышенная гравитация, гравитационная терапия и мн. др. [2]. Большая часть терминов является синонимами, и употребление любого из них будет одинаково правильным. Мы для себя избрали термин ИСТ.

В общепринятой системе для обозначения естественных и искусственных ускорений, направленных вдоль вертикальной оси тела, используется символ  $\pm Gz$ . Буква G обозначает латинское слово gravitation – тяготение, а буква z – на то, что вектор ускорения направлен вдоль вертикальной оси тела. Причем  $+Gz$  обозначает направление вектора «голова-хвост», а  $-Gz$  – направление «хвост-голова». Буква x обозначает направленность вектора ИСТ вдоль сагиттальной оси:  $+Gx$  – направление «грудь-спина»,  $-Gx$  – направление «спина-грудь» [3].

**Цель исследования.** Выявление возможности регуляции экскреторной функции почек путем воздействия искусственной силы тяжести.

**Материал и методы.** Исследования проводились с использованием центрифуги ультракороткого радиуса с закрепленными на ней прямыми и изогнутыми клетками-пеналами для животных [4, 5]. Было изучено влияние на экскреторную функцию почек повышенной силы тяжести 2g, вектор которой направлен: к почкам и от почек (изогнутые клетки), к голове и к хвосту животного (прямые клетки). Эксперименты проводились на белых лабораторных крысах обоего пола на фоне однократного внутрижелудочного введения водной нагрузки (5 % от массы тела) [6]. Животные контрольной группы после водной нагрузки рассаживались по обменным клеткам, животные опытной группы – подвергались воздействию ИСТ в течение 10 мин, после чего также помещались в клетки для сбора мочи.

Определялся почасовой (1-й ч, 2-й ч, 3-й ч, 21 ч) диурез, натрийурез и калийурез (методом пламенной фотометрии на ПАЖ-1), креатининурез (фотоэлектроколориметрически на КФК-3). Результаты обрабатывались статистически при помощи программ Microsoft Excel 2000 «Пакет анализа» и Statistica 7,0 по критерию Манна Уитни.

**Результаты исследования и их обсуждение.**

В результате было установлено, что воздействие ИСТ 2g, вектор которой направлен «к почкам», на организм животных в течение 10 мин в 1-й ч эксперимента привело к изолированному достоверному увеличению диуреза с  $1,70 \pm 0,21$  мл в контроле до  $2,77 \pm 0,30$  мл в опытной группе,  $p=0,007$  (в 1,6 раза), а во 2-й ч исследования – к росту диуреза с  $0,59 \pm 0,07$  мл до  $1,00 \pm 0,16$  мл,  $p=0,040$  (в 1,7 раза), калийуреза с  $10,04 \pm 2,55$  мкмоль до  $24,99 \pm 4,99$  мкмоль,  $p=0,018$  (в 2,5 раза), креатининуреза с  $0,57 \pm 0,08$  мг до  $0,92 \pm 0,11$ ,  $p=0,023$  (в 1,6 раза). Следовательно, данный режим гравитационного воздействия стимулировал экскреторную функцию почек, как за счет увеличения клубочковой фильтрации, так и за счет угнетения канальцевой реабсорбции.

В свою очередь, воздействие ИСТ 2g, вектор которой направлен «от почек», вызвало снижение в 1-й ч эксперимента всех исследуемых показателей выделительной функции почек опытных крыс: диуреза с  $1,83 \pm 0,18$  мл до  $1,00 \pm 0,16$  мл,  $p=0,003$  (в 1,8 раза), натрийуреза с  $56,97 \pm 6,12$  мкмоль до  $24,79 \pm 3,21$  мкмоль,  $p=0,000$  (в 2,3 раза), калийуреза с  $39,86 \pm 5,35$  мкмоль до  $11,76 \pm 1,54$  мкмоль,  $p=0,001$  (в 3,4 раза), креатининуреза с  $3,25 \pm 0,53$  мг до  $1,66 \pm 0,24$  мг,  $p=0,018$  (в 2 раза); на 3-й ч исследования отмечалось увеличение почечной экскреции воды с  $0,36 \pm 0,06$  мл до  $0,56 \pm 0,04$  мл,  $p=0,014$  (в 1,6 раза), натрия с  $26,78 \pm 1,37$  мкмоль до  $42,96 \pm 4,24$  мкмоль,  $p=0,004$  (в 1,6 раза), калия с  $8,89 \pm 0,50$  мкмоль до  $25,29 \pm 1,99$  мкмоль,  $p=0,000$  (в 2,8 раза), креатинина с  $0,93 \pm 0,09$  мг до  $1,43 \pm 0,21$  мг,  $p=0,045$  (в 1,5 раза). За 21 ч исследования возрос только уровень диуреза с  $1,51 \pm 0,24$  мл до  $2,93 \pm 0,51$  мл,  $p=0,022$  (1,9 раза) и калийуреза с  $60,45 \pm 4,34$  мкмоль до  $143,89 \pm 23,80$  мкмоль,  $p=0,003$  (в 2,4 раза). Таким образом, данный режим приво-

дит в 1-й час експериментального періода к угнетению клубочковой фильтрации и стимуляции канальцевой реабсорбции, а в дальнейшем наоборот – стимулирует клубочковый аппарат почек и значительно угнетает канальцевый отдел нефрона.

Влияние ИСТ 2g, вектор которой направлен вдоль тела животного «к хвосту», привело к стимуляции почечной экскреции воды, ионов натрия, калия и угнетению креатининурина на протяжении всего периода исследования. Так в 1-й ч опыта возрос диурез с  $1,12 \pm 0,11$  мл до  $1,75 \pm 0,11$  мл,  $p=0,001$  (в 1,6 раза) и натрийурез с  $66,28 \pm 7,28$  мкмоль до  $124,95 \pm 5,82$  мкмоль,  $p=0,000$  (в 1,9 раза); во 2-й ч повысилась почечная экскреция воды с  $0,49 \pm 0,06$  мл до  $1,05 \pm 0,24$  мл,  $p=0,034$  (в 2,1 раза), ионов натрия - с  $31,14 \pm 4,65$  мкмоль до  $78,95 \pm 16,17$  мкмоль,  $p=0,011$  (в 2,5 раза), калия с  $18,21 \pm 2,47$  ммоль до  $30,92 \pm 4,40$  мкмоль,  $p=0,021$  (в 1,7 раза); в 3-й ч повысился уровень диуреза с  $0,33 \pm 0,02$  мл до  $0,61 \pm 0,11$  мл,  $p=0,025$  (в 1,9 раза) и понизился уровень креатининурина с  $1,91 \pm 0,16$  мг до  $0,68 \pm 0,10$  мг,  $p=0,000$  (в 2,8 раза). За 21 ч исследования увеличилось выделение воды с  $2,51 \pm 0,43$  мл до  $3,72 \pm 0,22$  мл,  $p=0,022$  (в 1,5 раза), ионов натрия с  $355,45 \pm 44,82$  мкмоль до  $474,47 \pm 30,13$  мкмоль,  $p=0,041$  (в 1,3 раза), калия с  $141,55 \pm 16,60$  мкмоль до  $214,89 \pm 24,66$  мкмоль,  $p=0,024$  (в 1,5 раза). В данном случае на протяжении 24 часов эксперимента наблюдалось отчетливое увеличение диуреза и салуреза преимущественно за счет угнетения канальцевой реабсорбции.

Аналогичная нагрузка в направлении вектора центробежного ускорения вдоль тела животного «к голове» привела в 1-й ч опыта к более выраженному снижению почечной экскреции: воды с  $1,12 \pm 0,09$  мл до  $0,80 \pm 0,10$  мл,  $p=0,030$  (в 1,4 раза), ионов натрия с  $29,52 \pm 3,30$  мкмоль до  $16,24 \pm 2,70$  мкмоль,  $p=0,006$  (в 1,8 раза), калия с  $16,64 \pm 1,70$  мкмоль до  $9,37 \pm 1,13$  мкмоль,  $p=0,003$  (в 1,8 раза), и креатинина с  $1,78 \pm 0,34$  мг до  $0,86 \pm 0,12$  мг,  $p=0,026$  (в 2,1 раза); в 3-й ч опытного периода отмечалось компенсаторное увеличение показателей диуреза с  $0,17 \pm 0,04$  мл до  $0,40 \pm 0,06$  мл,  $p=0,013$  (в 2,4 раза) и калийуреза с  $6,63 \pm 2,26$  мкмоль до  $22,55 \pm 3,85$  мкмоль,  $p=0,005$  (в 2 раза). Данный режим воздействия ИСТ приводит в 1-й час исследования к угнетению клубочковой фильтрации и стимуляции канальцевой реабсорбции, однако в дальнейшем канальцевый аппарат угнетается.

## Выводы

1. Воздействие искусственной силы тяжести на почки является мощным фактором регуляции почечной экскреции воды, электролитов и креатинина.

2. Существуют режимы гравитационного воздействия, стимулирующие выделительную функцию почек (например, искусственной силы тяжести 2g, вектор которой направлен «к почкам»), которые возможно использовать в лечебных целях для лечения острой и хронической нефропатии.

3. Есть режимы гравитационного воздействия, обладающие антидиуретическим и антисалуретическим действием (например, искусственной силы тяжести 2g, вектор которой направлен «к голове»), их можно использовать для моделирования экспериментальной острой почечной недостаточности наряду с другими нефротоксическими факторами.

## Перспективы дальнейших исследований.

Весьма перспективным представляется дальнейшее изучение влияния на экскреторную функцию почек крыс искусственной силы тяжести 3g и 4g, которые аналогично гравитационному воздействию 2g относятся к среднетерапевтическим воздействиям.

## Литература

1. Котельников Г.П. Гравитационная терапия как метод лечения больных хронической атеросклеротической ишемией нижних конечностей / Г.П. Котельников, Р.А. Галкин, И.В. Макаров // Самара: ГП «Перспектива»; СамГМУ, 2003. – 56 с.
2. Экспериментальное обоснование гравитационной терапии: Монография / [Г.П. Котельников, А.В. Яшков, А.Н. Махова и др.] – М.: Медицина, 2005. – 280 с.
3. Котельников Г.П. Гравитационная терапия / Г.П. Котельников, А.В. Яшков. – М.: Медицина, 2003. – 244 с.
4. Пат. 112827 Рос. Федерация. № 2011138627/13. Устройство для создания повышенных нагрузок на лабораторных животных. Заявл. 20.09.11; опубл. 27.01.12, Бюл. № 3. – 2 с.
5. Пат. 93674 Рос. Федерация. № 2009149546/22. Устройство для изучения влияния повышенных нагрузок на лабораторных животных. Заявл. 30.12.09; опубл. 10.05.10, Бюл. № 13. – 2 с.
6. Наточин Ю.В. Патология почки / Ю.В. Наточин. – М.: Бином; СПб.: Невский диалект, 2001. – 336 с.

## ВПЛИВ ШТУЧНОЇ СИЛИ ТЯЖІННЯ 2G НА ЕКСКРЕТОРНУ ФУНКЦІЮ НИРОК

*Е.Н. Зайцева, А.В. Дубіщев*

**Резюме.** Перша згадка про лікувальне використання штучної сили тяжіння (ШСТ) на живі організми відноситься до VIII століття. Сьогодні інтерес вчених до цього питання зростає з кожним днем, проте дані про вплив ШСТ на видільну функцію нирок носять нечисленний, розрізнений і несистематизований характер. У зв'язку з цим

представляється вельми актуальним вивчити дію ШСТ на ниркову екскрецію води, електролітів і креатиніну в експерименті.

**Ключові слова:** екскреторна функція нирок, підвищена сила тяжіння.

## THE INFLUENCE OF ARTIFICIAL GRAVITY 2G ON THE EXCRETORY FUNCTION OF THE KIDNEYS

*E.N. Zaitceva, A.V. Dubishchev*

**Abstract.** The first mention of a therapeutic use of artificial gravity (AG) on living organisms dates from the VIII<sup>th</sup> century. Today the interest of scientists in the problem grows with every passing day, however the data dealing with the influence of AG on the excretory function of the kidneys bear a scanty, discrepant and unsystemized character. In this connection it seems to be very topical to study the AG action on the renal excretion rate of water, electrolytes and creatinine in an experiment.

**Key words:** renal excretory function, increased gravity.

State Medical University (Samara, Russian Federation)

Рецензент – проф. І.І. Заморський

Buk. Med. Herald. – 2012. – Vol. 16, № 3 (63), part 2. – P. 123-125

Надійшла до редакції 09.08.2012 року

© Е.Н. Зайцева, А.В. Дубищев, 2012

УДК 611.61:613.693

*Е.Н. Зайцева, А.В. Дубищев*

## ВЛИЯНИЕ ПОВЫШЕННОЙ СИЛЫ ТЯЖЕСТИ 3G И 4G НА ЭКСКРЕТОРНУЮ ФУНКЦИЮ ПОЧЕК

Самарский государственный медицинский университет, Россия

**Резюме.** В наши дни отмечается быстро растущий интерес ученых к исследованию воздействия искусственной силы тяжести (ИСТ) на живые организмы. Однако, данные литературы о влиянии ИСТ на выделительную функцию почек в настоящее время носят единичный и противоречивый характер [1]. Поэтому представляется актуальным исследование действия ИСТ на экскреторную функцию почек в эксперименте.

**Ключевые слова:** экскреторная функция почек, повышенная сила тяжести.

**Введение.** В предыдущих исследованиях нами было изучено действие ИСТ 2g, вектор которой имел различное направление («к почкам», «от почек», «к хвосту», «к голове»), на почечную экскрецию воды, электролитов и креатинина. В результате были разработаны отдельные режимы гравитационного воздействия, стимулирующие или угнетающие диурез, салурез и креатининурез.

**Цель исследования.** Выявление возможности регуляции экскреторной функции почек путем воздействия искусственной силы тяжести 3g и 4g.

**Материал и методы.** Эксперименты проведены с использованием центрифуги ультракороткого радиуса с закрепленными на ней прямыми и изогнутыми клетками-пеналами для животных [2, 3]. Изучено влияние на экскреторную функцию почек ИСТ 3g и 4g, вектор которой направлен: к почкам, от почек (изогнутые клетки), к голове, к хвосту животного (прямые клетки). Опыты проводились на белых лабораторных крысах обоего пола на фоне разового внутрижелудочного введения водной нагрузки (5 % от массы тела) [4]. Животные контрольной группы после водной нагрузки помещались в обменные

клетки, животные опытной группы – подвергались воздействию повышенной силы тяжести в течение 10 мин, после чего также рассаживались в метаболические клетки для сбора мочи.

Определялся почасовой (1-й ч, 2-й ч, 3-й ч, 21 ч) диурез, натрийурез и калийурез (методом пламенной фотометрии), креатининурез (фотоэлектроколориметрически). Результаты обрабатывались статистически при помощи программ Microsoft Excel 2000 «Пакет анализа» и Statistica 7,0 по критерию Манна Уитни.

**Результаты исследования и их обсуждение.** В результате было установлено, что воздействие ИСТ 3g, вектор которой направлен «к почкам» значительно увеличивало выделение почками воды в опытной группе по сравнению с контролем в 1-й ч (на 70 %), за 21 ч (на 90 %); ионов натрия в 1-й ч (на 180 %), в 3-й ч (на 70 %), за 21 ч (на 100 %); ионов калия во 2-й ч и 3-й ч (на 70 %), за 21 ч (на 60 %) и креатинина за 21 ч исследования (на 100 %) (рис.).

Данный режим воздействия на всем протяжении эксперимента приводил к однонаправленному изменению параметров почечной экскреции одновременно как за счет роста клубочковой фи-

© Е.Н. Зайцева, А.В. Дубищев, 2012

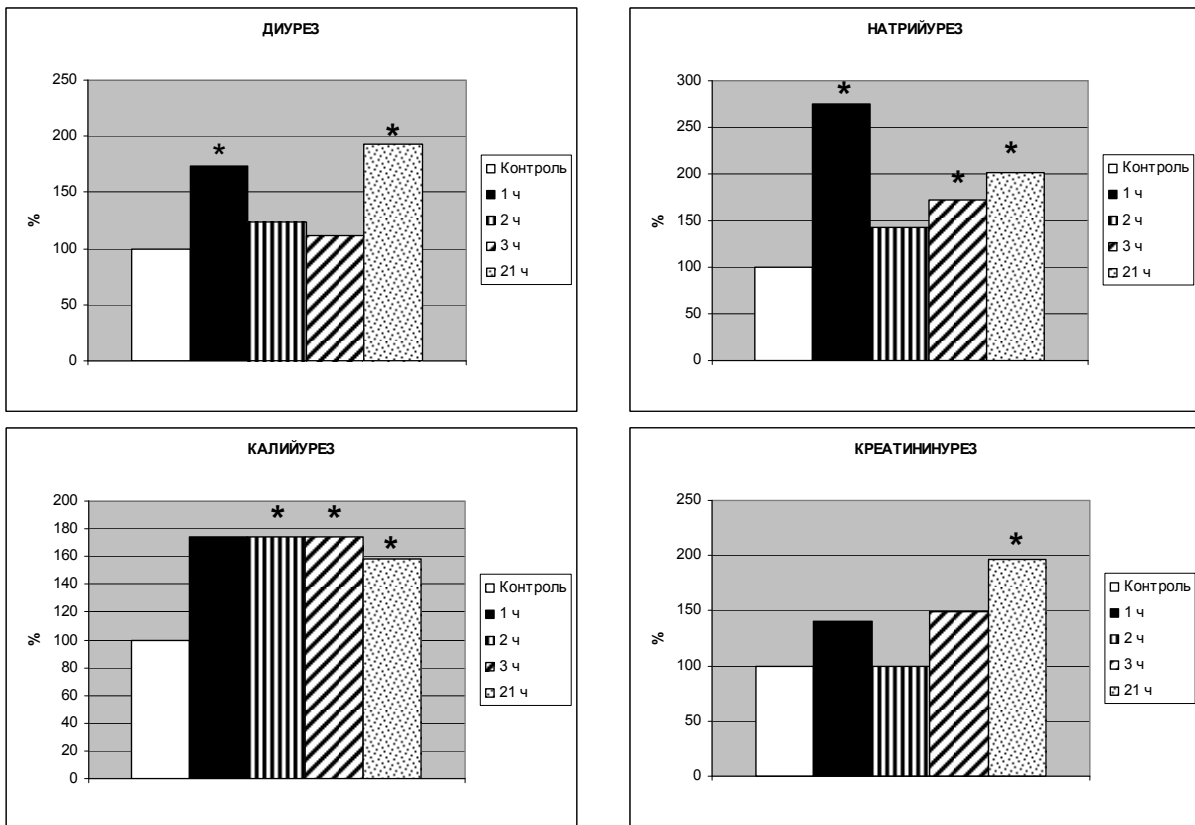


Рис. Влияние искусственной силы тяжести +3g, вектор которой направлен «к почкам», на диурез, натрийурез, калийурез и креатининуризу

Примечание. \* - различия достоверны по сравнению с контролем

льтрации, так и за счет снижения канальцевой реабсорбции.

Влияние ИСТ 3g, вектор которой направлен «от почек», на организм животных в течение 10 мин во 2-й ч эксперимента привело к достоверному росту показателей диуреза с  $0,34 \pm 0,04$  мл до  $0,81 \pm 0,16$  мл,  $p=0,011$  (в 2,4 раза), натрийуреза с  $29,41 \pm 4,06$  мкмоль до  $58,96 \pm 10,71$  мкмоль,  $p=0,019$  (в 2 раза), калийуреза с  $8,57 \pm 1,24$  мкмоль до  $21,63 \pm 4,10$  мкмоль,  $p=0,007$  (в 2,5 раза), преимущественно за счет снижения канальцевой реабсорбции.

Влияние ИСТ 3g, вектор которого направлен вдоль тела животного «к хвосту», привело во 2-й ч эксперимента к стимуляции почечной экскреции ионов натрия с  $24,76 \pm 1,93$  мкмоль до  $74,75 \pm 1,25$  мкмоль,  $p=0,001$  (в 3 раза), калия с  $17,96 \pm 2,77$  мкмоль,  $p=0,010$  (в 1,8 раза), креатинина с  $0,66 \pm 0,09$  мг до  $1,17 \pm 0,11$  мг,  $p=0,002$  (в 1,8 раза). В 3-й ч опыта увеличился натрийурез с  $28,97 \pm 2,74$  мкмоль до  $52,50 \pm 2,44$  мкмоль,  $p=0,000$  (в 2 раза) и калийурез с  $15,93 \pm 1,56$  мкмоль до  $23,26 \pm 2,29$  мкмоль,  $p=0,019$  (в 1,5 раза); за 21 ч исследования произошло изолированное снижение почечной экскреции ионов калия со  $137,37 \pm 9,64$  мкмоль до  $98,78 \pm 12,75$  мкмоль,  $p=0,027$  (в 1,4 раза). Этот режим воздействия ИСТ можно отнести к малоэффективным, так как основной исследуемый параметр диурез изменялся недостоверно.

Воздействие ИСТ 3g, вектор которой направлен вдоль тела животного «к голове», вызвало

увеличение диуреза и ионуреза. Так во 2-й ч опытного периода был отмечен рост показателей натрийуреза с  $41,42 \pm 6,81$  мкмоль до  $77,16 \pm 9,26$  мкмоль,  $p=0,007$  (в 1,9 раза) и калийуреза с  $14,25 \pm 2,06$  мкмоль до  $27,90 \pm 2,48$  мкмоль,  $p=0,001$  (в 2 раза).

В свою очередь, действие ИСТ 4g, вектор которой направлен «к почкам», только во 2-й час эксперимента привело к достоверному увеличению почечной экскреции воды с  $0,35 \pm 0,06$  мл до  $0,71 \pm 0,06$  мл,  $p=0,001$  (в 2 раза), ионов натрия с  $14,89 \pm 3,70$  мкмоль до  $49,62 \pm 6,31$  мкмоль,  $p=0,000$  (в 3,3 раза) и калия с  $12,46 \pm 3,17$  мкмоль до  $34,29 \pm 4,84$  мкмоль,  $p=0,002$  (в 2,8 раза), произошло это путем снижения канальцевой реабсорбции.

Влияние аналогичной ИСТ, вектор которой направлен «от почек», вызвало изолированное снижение креатининуризу в 1-й час эксперимента с  $2,87 \pm 0,35$  мг до  $1,33 \pm 0,26$  мг,  $p=0,002$  (в 2,2 раза), что связано напрямую с угнетением клубочкового аппарата почек.

При воздействии ИСТ 4g, вектор которой направлен вдоль тела животного «к хвосту», экскреторная функция почек крыс изменялась следующим образом: в 3-й ч эксперимента резко возрос диурез с  $0,14 \pm 0,02$  мл до  $0,78 \pm 0,14$  мл,  $p=0,006$  (в 5,6 раза), натрийурез с  $21,57 \pm 3,57$  мкмоль до  $81,28 \pm 13,87$  мкмоль,  $p=0,006$  (в 3,8 раза), и калийурез с  $10,04 \pm 0,56$  мкмоль до  $21,48 \pm 3,47$  мкмоль,  $p=0,023$  (в 2,1 раза); за 21 ч исследования отмечалось изолированное увели-

чение экскреции ионов натрия с  $369,75 \pm 40,90$  мкмоль до  $545,51 \pm 61,42$  мкмоль,  $p=0,028$  (в 1,5 раза). Увеличение вышеописанных параметров произошло преимущественно за счет угнетения канальцевой реабсорбции.

И, наконец, ИСТ 4g, вектор которой направлен вдоль тела животного «к голове», приводит к резкому угнетению калийуреза в 1-й час эксперимента с  $30,47 \pm 4,96$  мкмоль до  $15,27 \pm 2,28$  мкмоль,  $p=0,017$  (в 2 раза), и креатининуриза в 1-й и за 21 час эксперимента с  $1,38 \pm 0,18$  мг до  $0,25 \pm 0,05$  мг,  $p=0,000$  (в 5,5 раза), и с  $11,73 \pm 1,41$  мг до  $7,71 \pm 1,06$  мг,  $p=0,037$  (в 1,5 раза).

Следовательно, среди изученных режимов гравитационного воздействия существуют режимы, которые стимулируют почечную экскрецию воды, электролитов и креатинина, и режимы, угнетающие диурез, салурез и креатининурез.

#### Выводы

1. Оптимальным режимом, стимулирующим экскреторную функцию почек на протяжении 24 часов эксперимента, оказалось гравитационное воздействие 3g, вектор которого направлен «к почкам».

2. Выявлены режимы гравитационного воздействия, угнетающие преимущественно клубочковую фильтрацию: искусственная сила тяжести 4g, вектор которой направлен «от почек» и искусственная сила тяжести 4g, вектор которой направлен «к голове».

3. Остальные изученные режимы являются малоэффективными, так как либо не вызывают достоверного изменения диуреза, либо приводят к разнонаправленным изменениям параметров почечной экскреции.

#### Перспективы дальнейших исследований.

Перспективным представляется изучение влияния на экскреторную функцию почек крыс растительных и синтетических диуретиков на фоне воздействия ИСТ как в норме, так и при острой нефропатии.

#### Литература

1. Экспериментальное обоснование гравитационной терапии: Монография / [Г.П. Котельников, А.В. Яшков, А.Н. Махова и др.] – М.: Медицина, 2005. – 280 с.
2. Пат. 112827 Рос. Федерация. № 2011138627/13. Устройство для создания повышенных нагрузок на лабораторных животных. Заявл. 20.09.11; опубл. 27.01.12, Бюл. № 3. – 2 с.
3. Пат. 93674 Рос. Федерация. № 2009149546/22. Устройство для изучения влияния повышенных нагрузок на лабораторных животных. Заявл. 30.12.09; опубл. 10.05.10, Бюл. № 13. – 2 с.
4. Наточин Ю.В. Патофизиология почки / Ю.В. Наточин. – М.: Бином; СПб.: Невский диалект, 2001. – 336 с.

### ВПЛИВ ПІДВИЩЕНОЇ СИЛИ ТЯЖІННЯ 3G І 4G НА ЕКСКРЕТОРНУ ФУНКЦІЮ НИРОК

*Е.Н. Зайцева, А.В. Дубищев*

**Резюме.** У наші дні відзначається швидко зростаючий інтерес учених до дослідження впливу штучної сили тяжіння (ШСТ) на живі організми. Проте дані літератури про вплив ШСТ на видільну функцію нирок у даний час носять поодинокий і суперечливий характер. Тому представляється актуальним дослідження дії ШСТ на екскреторну функцію нирок в експерименті.

**Ключові слова:** екскреторна функція нирок, підвищена сила тяжіння.

### THE INFLUENCE OF INCREASED GRAVITY 3G AND 4G ON THE EXCRETORY FUNCTION OF THE KIDNEYS

*Ye.N. Zaytseva, A.V. Dubishchev*

**Abstract.** Nowadays a rapidly growing interest of scientists in a research of the impact of artificial gravity (IST) on living organisms is noted. However literary data on the influence of IST on the excretory function of the kidneys are of an isolated and contradictory nature at present [1]. Therefore, a research of the action of IST on the excretory function of the kidneys in an experiment turns out to be topical.

**Key words:** renal excretory function, increased gravity.

State Medical University (Samara, Russian Federation)

Рецензент – проф. І.І. Заморський

Buk. Med. Herald. – 2012. – Vol. 16, № 3 (63), part 2. – P. 125-127

Надійшла до редакції 09.08.2012 року

УДК 615.224.03:612.46-019

*И.И. Заморский, Р.Б. Косуба, И.Г. Кишкан, О.В. Геруш, А.М. Горошко,  
И.Л. Куковская, А.Е. Петрюк, Н.Д. Филипец*

## СРАВНИТЕЛЬНОЕ ВЛИЯНИЕ КАРДИОВАСКУЛЯРНЫХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ НА ФУНКЦИОНАЛЬНОЕ СОСТОЯНИЕ ПОЧЕК В ЭКСПЕРИМЕНТЕ

Буковинский государственный медицинский университет, г. Черновцы, Украина

**Резюме.** Суммированы результаты двадцатилетних экспериментальных исследований кафедры фармакологии Буковинского государственного медицинского университета по влиянию кардиоваскулярных лекарственных средств (диметилксантины, антагонисты ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС), антагонисты кальция и метаболитотропные препараты) на функциональное состояние почек. На фоне водного диуреза в условиях длительного (7 дней) введения препаратов определен наиболее выразительный диуретиче-

ский эффект в ряду – эуфиллин  $\geq$  ксантинола никотинат = даларгин > тиотриазолин > дилтиазем  $\geq$  корвитин; натрийуретический – эуфиллин > ирбесартан > ксантинола никотинат  $\geq$  эналаприл > даларгин > тиотриазолин > дилтиазем; калийуретический – ирбесартан > даларгин > тиотриазолин > ксантинола никотинат > эуфиллин  $\geq$  дилтиазем > эналаприл.

**Ключевые слова:** кардиоваскулярные лекарственные средства, функция почек, крысы.

**Введение.** Основной задачей современной фармакологии кроме синтеза и создания новых более эффективных и безопасных лекарственных средств является углубленное изучение фармакологических эффектов хорошо известных препаратов с целью расширения показаний к применению и более рационального и безопасного их назначения в клинике. Кардиоваскулярные лекарственные средства с различным химическим строением, механизмами действия и фармакодинамическими эффектами (синтетические диметилксантины – эуфиллин и ксантинола никотинат; кардиопротекторы – тиотриазолин, даларгин (аналог опиоидных пептидов), биофлавоноиды липофлавон и корвитин, антагонисты РААС – эналаприл, ирбесартан; антагонисты кальция – дилтиазем) имеют широкий спектр применения при различных заболеваниях [12] и прямо или косвенно влияют на функциональное состояние почек и регуляцию водно-солевого гомеостаза (ВСГ) [2, 3, 6, 9-11]. Исследование влияния сердечно-сосудистых лекарственных средств на показатели деятельности почек и процессы ВСГ в эксперименте дополняет фармакодинамические свойства препаратов [3, 7, 10, 11, 14, 15], экспериментально обосновывает их назначение при задержке воды и солей в организме [4, 5, 8]. Научные исследования в этом направлении на кафедре фармакологии Буковинского государственного медицинского университета начаты более 20 лет назад (в то время Черновицкий мединститут) профессором Ю.И. Ивановым. Эти исследования, остающиеся актуальными до сих пор, продолжили заведующие кафедрой фармакологии профессора Р.Б. Косуба и И.И. Заморский.

**Цель исследования.** Сравнить влияние кардиоваскулярных лекарственных средств на экскреторную и ионорегулирующую функции почек в условиях водной нагрузки.

**Материал и методы.** Эксперименты проведены в условиях водного диуреза после длительного (7 дней) введения крысам исследуемых препаратов в условно эффективных дозах, которые вводили в объеме 0,5 мл/100 г массы тела. Аминофиллин (эуфиллин-Н 200, “Фармак”, Киев) в дозе 20 мг/кг, ксантинола никотинат (“Галичфарм”, Львов) – 3 мг/кг, эналаприл (“Здоровье”, Харьков) – 1 мг/кг, ирбесартан (апровель, “Санofi”, Франция) – 10 мг/кг, даларгин (“Биолек”, Харьков) – 0,5 мг/кг, липофлавон (“Биолек”, Харьков) и корвитин (Борщаговский ХФЗ, Киев) – по 8 мг/кг вводили внутривентриально. Дилтиазем (“Sanofi”, Франция) 5 мг/кг и тиотриазолин (“Галичфарм”, Львов) 100 мг/кг – интрагастрально. Через 30 мин после последнего введения препаратов животным в желудок вводили питьевую воду комнатной температуры в объеме 5 % от массы тела и собирали мочу за 2 ч, в которой методом пламенной фотометрии на ФПЛ-1 определяли концентрацию ионов натрия и калия [1, 13]. Статистический анализ результатов проводили методом параметрической статистики с помощью программы “Statgrafics” (США) с определением t-критерия Стьюдента.

**Результаты исследования и их обсуждение.** Экспериментально установлено, что исследованные кардиоваскулярные препараты в разной степени изменяют функциональное состояние почек. В условиях водного диуреза мочегонное действие (рис. 1) преобладает у метилксантиновых препаратов эуфиллина и ксантинола никотината, а также аналога лейцин-энкефалина даларгина, которые почти в равной степени в 1,4-1,3 раза ( $p < 0,05$ ) усиливают диурез у животных. Несколько более слабое мочегонное действие проявляет кардиопротекторный препарат тиотриазолин, под действием которого диурез достоверно возрастает в 1,2 раза. Антагонист кальция дилтиазем и



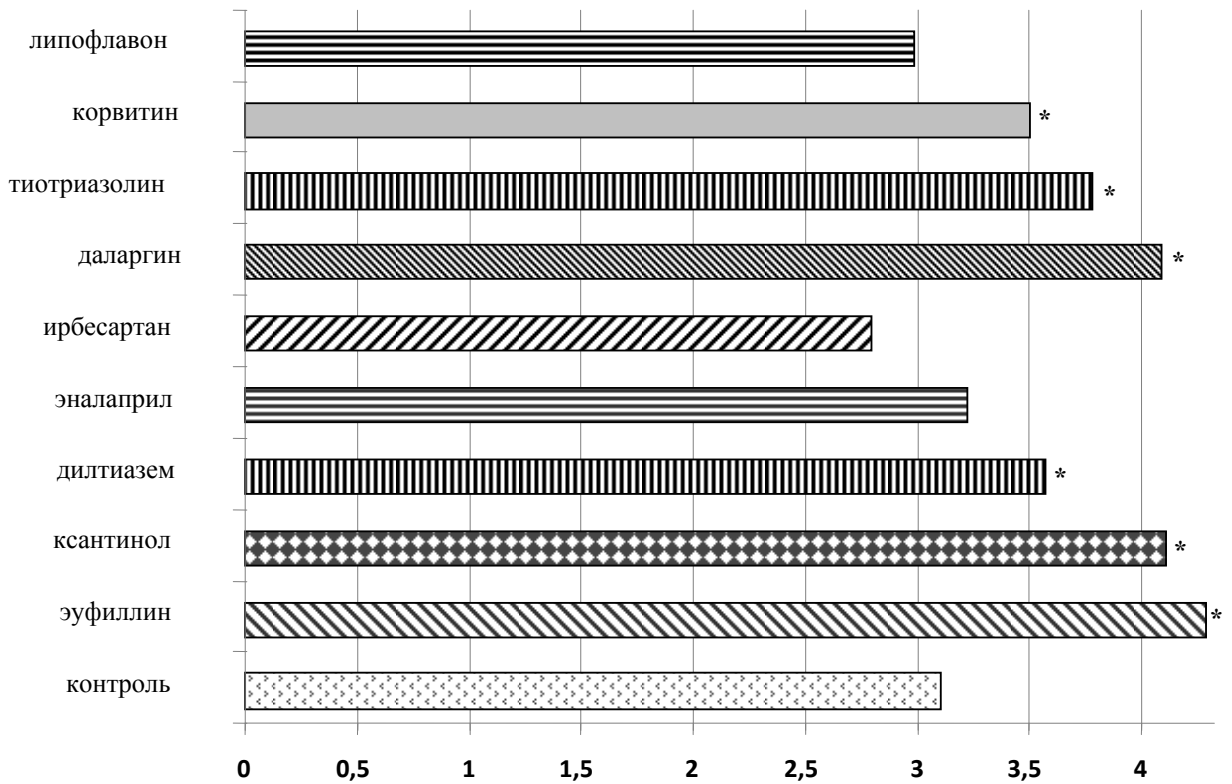


Рис. 1. Сравнительное влияние кардиоваскулярных лекарственных средств на диурез (мл / 2 ч / 100 г)

Примечание. \* —  $p < 0,05$  по сравнению с контролем

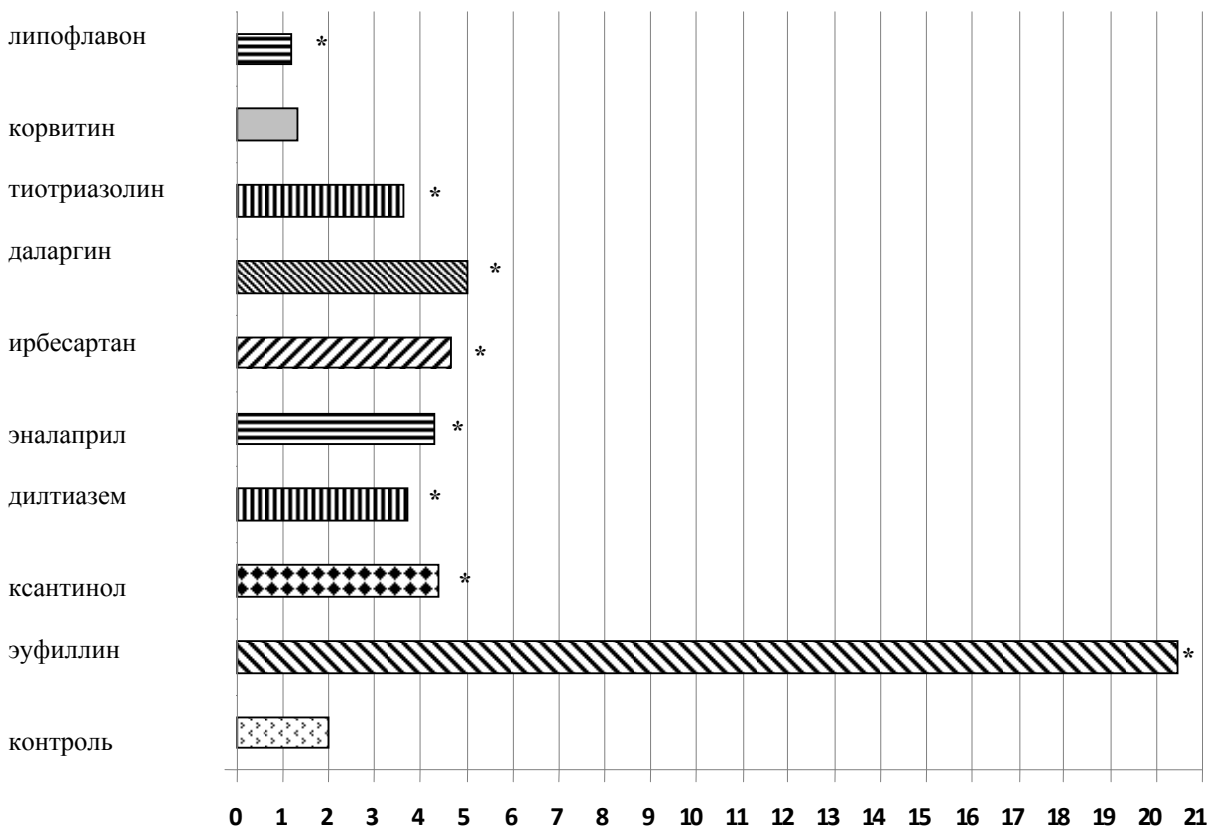


Рис. 2. Сравнительное влияние кардиоваскулярных лекарственных средств на натрийурез (ммоль / 2 ч / 100 г)

Примечание. \* –  $p < 0,05$  по сравнению с контролем

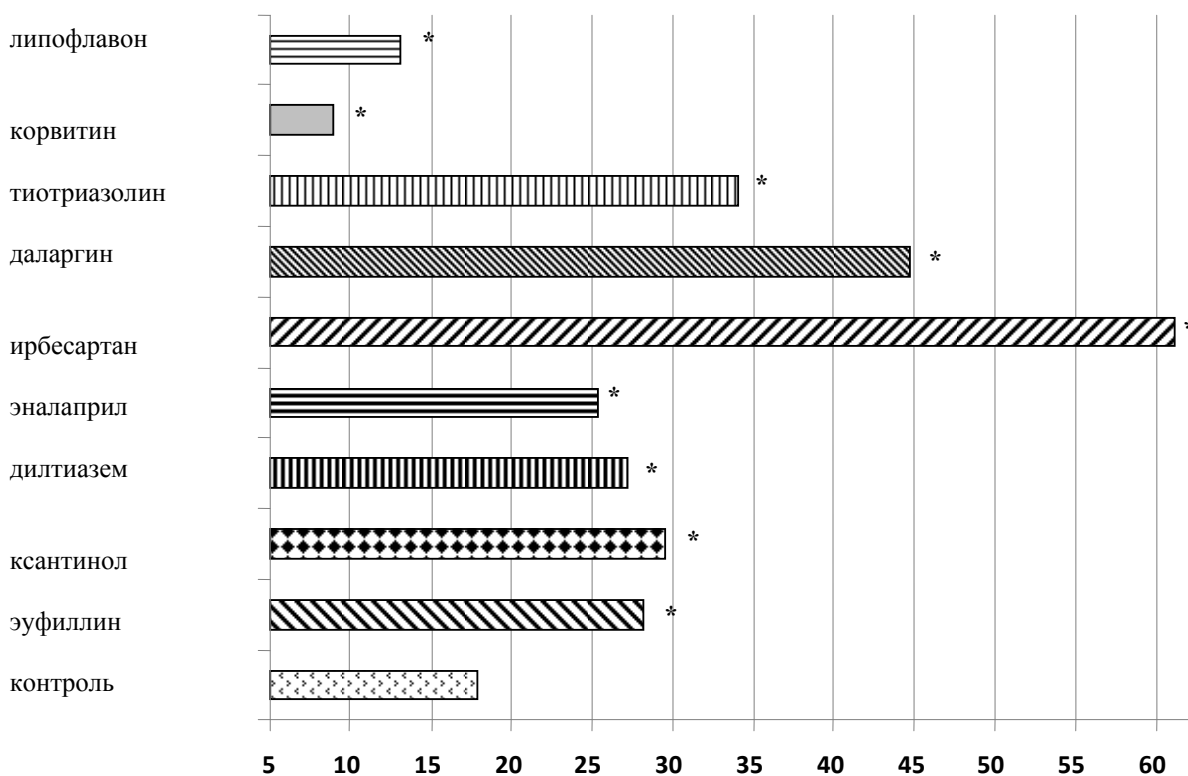


Рис. 3. Сравнительное влияние кардиоваскулярных лекарственных средств на калийурез (мкмоль/2 ч/100 г)

Примечание. \* –  $p < 0,05$  по сравнению с контролем

водорастворимый препарат кверцетина корвитин тоже достоверно увеличивают мочеотделение на 15 % и 13 % соответственно. Ингибитор ангиотензин-превращающего фермента эналаприл имеет лишь статистически недостоверную тенденцию к слабому диуретическому действию, увеличивая мочеиспускание лишь на 4 % по сравнению с контролем (до  $2,81 \pm 0,053$  мл/2 ч/100 г против  $2,70 \pm 0,134$  мл/2 ч/100 г). По силе диуретического действия исследованные кардиоваскулярные лекарственные средства располагаются в следующей последовательности: эуфіллін  $\geq$  ксантинола никотинат = даларгін > тиотриазолін > дилтиазем  $\geq$  корвитин. Другие препараты – липосомальная форма кверцетина ліпофлавон и блокатор ангиотензиновых рецепторов ( $AT_1$ ) ірбесартан достоверно не влияют на интенсивность диуреза.

Экскреция ионов натрия наиболее отчетливо возрастает под влиянием эуфілліна (рис. 2), натрийуретическое действие которого достигает  $20,44 \pm 0,367$  мкмоль/2 ч/100 г, что в 10 раз больше, чем в контроле. Ингибитор ангиотензиновых рецепторов ірбесартан существенно в 2,3 раза повышает натрийурез. Почти одинаково в 2,2-2,1 раза ( $p < 0,05$ ) увеличивают экскрецию ионов натрия ксантинола никотинат и эналаприл. Под влиянием аналога опиоидных пептидов даларгина диурез достоверно возрастает в 2 раза. Значительно более слабое натрийуретическое действие вызывают дилтиазем и тиотриазолін, повышая экскрецию данного катиона в 1,7-1,8 раза ( $p < 0,05$ ). По выраженности натрийуретического эффекта указанные препараты располагаются

таким образом: эуфіллін > ірбесартан > ксантинола никотинат  $\geq$  эналаприл > даларгін > тиотриазолін > дилтиазем. Препараты кверцетина, особенно ліпофлавон, в данных условиях уменьшают натрийурез (в 1,7 раза).

Исследование калийуреза у крыс свидетельствует (рис. 3), что наибольший калийуретический эффект вызывает ингибитор ангиотензиновых рецепторов ірбесартан, который увеличивает экскрецию данного катиона в 3,4 раза. Рассчитанный при этом коэффициент соотношения ионов натрия и калия в моче для ірбесартана является самым низким среди исследованных препаратов и составляет 0,077 условных единиц, что может угрожать дефицитом ионов калия в организме при длительном его применении.

Значительное калийуретическое действие вызывает даларгін. Экскреция ионов калия при его введении составляет  $44,68 \pm 3,437$  мкмоль/2 ч/100 г, что в 2,5 раза превышает аналогичный показатель в контроле. Натрий / калиевый коэффициент для даларгина тоже достаточно низкий и составляет 0,113 единиц. Несколько меньшей мерой (в 1,9 раза) повышает калийурез тиотриазолін, однако его натрий / калиевый показатель на 0,007 единиц меньше, чем у даларгина. Синтетические диметилксантины ксантинола никотинат и эуфіллін увеличивают экскрецию ионов калия почти в равной степени в 1,7-1,6 раза соответственно. Однако, коэффициент соотношения ионов натрия и калия в моче почти в 5 раз выше для эуфілліна по сравнению с ксантинола никотинатом и составляет 0,724 единиц. Калийуретиче-

ским действием обладают также дилтиазем и эналаприл, которые повышают экскрецию ионов калия в 1,5 и 1,4 раза соответственно. Однако, менее выраженным калийуретическим препаратом в данном случае является эналаприл, натрий / калиевый показатель которого составляет 0,169 единиц против 0,136 у дилтиазема. Калий-задерживающее действие вызывают препараты кверцетина липофлавоноид и корвитин, которые уменьшают экскрецию ионов калия в 1,4 и 2,0 раза соответственно.

По силе калийуретического действия препараты располагаются таким образом: ирбесартан > далаггин > тиапридиол > ксантинола никотинат > эуфиллин  $\geq$  дилтиазем > эналаприл. Корвитин и липофлавоноид наряду с уменьшением натрийуреза уменьшают и экскрецию ионов калия. При сравнении натрий / калиевого показателя среди исследованных кардиоваскулярных препаратов видно, что он наибольший у эуфиллина > эналаприла > ксантинола никотината > дилтиазема > далаггина > тиапридиола > ирбесартана.

### Выводы

1. В условиях длительного (7 дней) введения на фоне водной нагрузки исследованные кардиоваскулярные лекарственные средства (синтетические диметилксантины – эуфиллин и ксантинола никотинат; кардиопротекторы – тиапридиол, корвитин; антагонисты РААС – эналаприл, ирбесартан; антагонисты кальция – дилтиазем; аналог опиоидных пептидов далаггин) оказывают диуретический и салуретический эффекты.

2. По результатам экспериментального сравнительного исследования действия кардиоваскулярных препаратов на почки определены наиболее сильные по силе диуретического действия – эуфиллин  $\geq$  ксантинола никотинат = далаггин > тиапридиол > дилтиазем  $\geq$  корвитин; по натрийуретическому действию – эуфиллин > ирбесартан > ксантинола никотинат  $\geq$  эналаприл > далаггин > тиапридиол > дилтиазем; и по калийуретическому действию – ирбесартан > далаггин > тиапридиол > ксантинола никотинат > эуфиллин  $\geq$  дилтиазем > эналаприл.

### Перспективы дальнейших исследований.

Обнаруженные диуретический и салуретический эффекты кардиоваскулярных препаратов в эксперименте необходимо учитывать при использовании этих лекарств по основным показаниям, что требует дальнейшего клинического подтверждения.

### Литература

1. Берхин Е.Б. Методы экспериментального исследования почек и водно-солевого обмена / Е.Б. Берхин, Ю.И. Иванов. – Барнаул: Алтайское книжн. изд-во, 1972. – 199 с.
2. Бойчук Т.М. Зміни екскреторної функції нирок, фібринолізу та протеолізу під впливом ксантинолу нікотинату / Т.М. Бойчук, І.Г. Кишкан. “Людина та ліки – Україна”: тези доповідей V Національного конгресу, Київ, 20-22 березня 2012 р. – К., 2012. – С. 65.

3. Ренальні ефекти тиапридиолу: Методичні рекомендації / О.В. Геруш, Р.Б. Косуба, О.Р. Піннякко [та ін.]. – К., 2003. – 20 с.
4. Пат. 39159 Україна, А61Р13/00. Спосіб корекції гострої ниркової недостатності / О.М. Горошко, І.І. Заморський, О.В. Геруш. – № u200810367; заявл. 13.08.2008 р.; опубл. 10.02.2009. Бюл. № 3.
5. Горошко О.М. Обґрунтування використання препаратів з нефропротекторною дією для лікування гострої ниркової недостатності / О.М. Горошко, І.І. Заморський // Інформ. лист Укрмедпатентінформу МОЗ України № 128-2009 від 15.04.2009 про нововведення в системі охорони здоров'я. – К., 2009. – 4 с.
6. Заморський І.І. Препарати кверцетина підвищують виживаемість живих тварин при гострій печеній недостатності / І.І. Заморський, О.М. Горошко, О.В. Геруш, С.Ю. Штрыголь: Сборник матеріалів Російського національного конгресу [«Человек и лекарство»]: Москва, 11-15 апреля 2011 г. – М.: Человек и лекарство, 2011. – С. 439.
7. Кишкан І.Г. Роль простагландинів у ренальній дії тренталу і ксантинолу нікотинату / І.Г. Кишкан // Бук. мед. вісник. – 2003. – Т. 7, № 1-2. – С. 71-73.
8. Косуба Р.Б. Застосування тренталу і ксантинолу нікотинату при хронічній серцевій недостатності / Р.Б. Косуба, І.Г. Кишкан // Інформаційний лист про нововведення в системі охорони здоров'я. – К., 2000. – 1 с.
9. Косуба Р.Б. Еуфіліни і функція нирок / Р.Б. Косуба, І.Г. Кишкан // Ліки. – 2003. – № 1-2. – С. 55-59.
10. Косуба Р.Б. Функція нирок за дії кардиоваскулярних лікарських засобів / Р.Б. Косуба, І.Г. Кишкан, І.Л. Куковська, А.Є. Петрюк: матеріали XI Конгресу світової федерації українських лікарських товариств. – Полтава, 2006. – С. 583-584.
11. Пішак В.П. Вплив дилтиазему та сполучного застосування дилтиазему з еналаприлом на функціональний стан нирок у щурів / В.П. Пішак, Н.Д. Філіпцев, Ю.Є. Роговий // Одес. мед. ж. – 2003. – № 2. – С. 12-14.
12. Метаболитные и метаболитотропные препараты в системе кардио- и органопротекции / И.С. Чекман, Н.А. Горчакова, С.Б. Французова, Е.А. Нагорная. – К.: Поліграф плюс, 2009. – 155 с.
13. Методи експериментального моделювання ураження нирок для фармакологічних досліджень / С.Ю. Штрыголь, В.М. Лісовий, І.А. Зупанець [та ін.]. – К.: НФаУ, 2009. – 48 с.
14. NO-induced mechanisms of renal functions after the introduction of thiotreazolin / O. Gerush, I. Gerush, I. Meshchyshen [et al.] // FEBS J. – 2008. – Vol. 275, № 1. – P. 332.
15. Zamorskii I.I. Protective effects of quercetin preparations by experimental acute renal failure / I.I. Zamorskii, O.M. Goroshko // Acta Pharmacol. Sin. – 2006. – Vol. 27, Suppl. 1. – P. 415.

## ПОРІВНЯЛЬНИЙ ВПЛИВ КАРДІОВАСКУЛЯРНИХ ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ НА ФУНКЦІОНАЛЬНИЙ СТАН НИРОК В ЕКСПЕРИМЕНТІ

*І.І. Заморський, Р.Б. Косуба, І.Г. Кишкан, О.В. Геруш, О.М. Горошко,  
І.Л. Куковська, А.Є. Петрюк, Н.Д. Філіпець*

**Резюме.** Підсумовані результати двадцятирічних експериментальних досліджень кафедри фармакології Буковинського державного медичного університету щодо впливу кардіоваскулярних лікарських засобів (диметилксантини, антагоністи ренін-ангіотензин-альдостеронової системи, антагоністи кальцію та метаболітотропні препарати) на функціональний стан нирок. На тлі водного діурезу за умов тривалого (7 днів) уведення препаратів визначено найбільш виразний діуретичний ефект у ряду: еуфілін  $\geq$  ксантинолу нікотинат = даларгін  $>$  тіотриазолін  $>$  дилтіазем  $\geq$  корвітин; натрійуретичний – еуфілін  $>$  ірбесартан  $>$  ксантинолу нікотинат  $\geq$  еналаприл  $>$  даларгін  $>$  тіотриазолін  $>$  дилтіазем; калійуретичний – ірбесартан  $>$  даларгін  $>$  тіотриазолін  $>$  ксантинолу нікотинат  $>$  еуфілін  $\geq$  дилтіазем  $>$  еналаприл.

**Ключові слова:** кардіоваскулярні лікарські засоби, функція нирок, щури.

## A COMPARATIVE INFLUENCE OF CARDIOVASCULAR DRUGS ON THE FUNCTIONAL STATUS OF THE KIDNEYS IN AN EXPERIMENT

*I.I. Zamorskii, R.B. Kosuba, I.G. Kishkan, O.V. Gerush, A.M. Goroshko,  
I.L. Kukovskaya, A.E. Petryuk, N.D. Filipets*

**Abstract.** The authors have studied the functional condition of the kidneys upon introducing cardiovascular agents (dimethylxanthines, antagonists of the renin-angiotensin-aldosterone system (RAAS), calcium antagonists and metabolitotropic agents). The most expressive diuretic effect has been determined under the conditions of a prolonged introduction of water diuresis in the series – aminophylline  $\geq$  xantinol nicotinate – dalargin  $>$  thiotriazolini  $>$  diltiazem – corvitine; natriuretic – aminophylline  $>$  irbesartan  $>$  xantinol nicotinate  $\geq$  enalapril  $>$  dalargin  $>$  thiotriazolini  $>$  diltiazem; kaliuretic – aprovel  $>$  dalargin  $>$  thiotriazolini  $>$  xantinol nicotinate  $>$  aminophylline  $\geq$  diltiazem  $>$  enalapril.

**Key words:** cardiovascular drugs, renal function, rats.

Bukovinian State Medical University (Chernivtsi, Ukraine)

Рецензент – проф. Л.І. Власик

Buk. Med. Herald. – 2012. – Vol. 16, № 3 (63), part 2. – P. 128-132

Надійшла до редакції 22.08.2012 року

© И.И. Заморский, Р.Б. Косуба, И.Г. Кишкан, О.В. Геруш, А.М. Горошко,  
И.Л. Куковская, А.Е. Петрюк, Н.Д. Филипец, 2012

УДК 616.61-008.64-06:616-001.81

*И.И. Заморский, С.П. Пасевич*

## ЛИПИДНАЯ И БЕЛКОВАЯ ПЕРОКСИДАЦИЯ В ПОЧКАХ И ПЛАЗМЕ КРОВИ КРЫС В УСЛОВИЯХ ХРОНИЧЕСКОЙ ГИПОКСИИ

Буковинский государственный медицинский университет, г. Черновцы, Украина

**Резюме.** В эксперименте изучено состояние пероксидации липидов и белков в почках, а также в плазме крови взрослых самцов белых беспородных крыс в условиях хронической гипобарической гипоксии. Гипоксию моделировали в модифицированной проточной барокамере путем 2-часовой ежедневной имитации подъема крыс на высоту 4000 м над уровнем моря со скоростью подъема 24 км/ч в течение 4 недель. Установлено, что на четвертой неделе хронического гипоксического воздействия наблюдается значительное накоп-

ление продуктов липидной и белковой пероксидации в почках и плазме крови крыс. При этом накопление продуктов как липидной, так и, особенно, белковой пероксидации в ткани почек было более выраженным, чем в плазме крови животных.

**Ключевые слова:** хроническая гипобарическая гипоксия, продукты липидной и белковой пероксидации, почки и плазма крови крыс.

**Введение.** Известно, что наиболее интенсивное и длительное повышение процессов свободнорадикального окисления в липидном слое биологических мембран наблюдается при гипоксии [6]. Влияние гипоксии на многочисленные фи-

зиологические и биохимические процессы в тканях и клетках двоякое и противоположно направленное [5]. Почки – орган с интенсивным уровнем окислительного метаболизма, что и определяет их повышенную чувствительность к измене-

© И.И. Заморский, С.П. Пасевич, 2012

Таблица

**Содержание малонового альдегида и окислительно-модифицированных белков в плазме крови и почках крыс в условиях хронической гипобарической гипоксии на 4-ой неделе воздействия гипоксии ( $\bar{x} \pm S_x$ ,  $n=7$ )**

Показатель	Контроль	Хроническая гипобарическая гипоксия
Содержание малонового альдегида в плазме крови, мкмоль/л	11,7±0,93	16,6±1,19 p<0,01
Содержание малонового альдегида в ткани почек, мкмоль/г ткани	31,2±3,34	61,6±2,56 p<0,001
Содержание окислительно-модифицированных белков в плазме крови, е.о.п./г белка	0,67±0,138	1,14±0,254 p<0,005
Содержание окислительно-модифицированных белков в ткани почек, е.о.п./г ткани	0,016±0,0021	0,083±0,0090 p<0,001

Примечания. p — достоверность различий по сравнению с данными контроля; е.о.п. — единицы оптической плотности

ниям кислородного снабжения [3], играют существенную роль в развитии компенсаторных реакций при гипоксии. Поэтому, гипоксия, как типовой патологический процесс, играет важную роль в патогенезе многих заболеваний почек как хронического, так и острого течения [4, 7].

Учитывая важность понимания механизмов адаптации к воздействию недостаточного поступления в организм кислорода, а также механизмов повреждающего влияния гипоксии на всех уровнях организма, целесообразным является изучение состояния свободнорадикального окисления макромолекул на почечном и системном уровнях при хронической гипобарической гипоксии.

**Цель исследования.** Изучить состояние пероксидации липидов и белков в условиях хронической гипобарической гипоксии в почках и плазме крови крыс.

**Материал и методы.** Исследования проведены на белых лабораторных беспородных крысах-самцах репродуктивного возраста средней массой 120–180 г, которых содержали на стандартном сбалансированном пищевом рационе со свободным доступом к воде. Животных разделили на две группы ( $n=7$ ): первую группу составили интактные животные; во второй группе моделировали хроническую гипобарическую гипоксию в модифицированной проточной барокамере путем имитации подъема крыс на высоту 4000 м над уровнем моря со скоростью подъема 24 км/ч. На этой высоте животных выдерживали в течение 2 часов ежедневно на протяжении 4 недель.

Эвтаназию животных осуществляли путем декапитации под легким эфирным наркозом. Состояние пероксидации макромолекул в почках и плазме крови крыс оценивали по содержанию малонового альдегида (МА) [2] и окислительно-модифицированных белков (ОМБ) [1]. Статистическую обработку полученных данных осуществляли с помощью программы Excel-7 и Statistica 6.0 с использованием критерия t Стьюдента.

**Результаты исследования и их обсуждение.** Согласно полученным данным выявлено (табл.), что на четвертой неделе воздействия хроничес-

кой гипобарической гипоксии как в почках, так и в плазме крови крыс наблюдается активация пероксидации макромолекул – как липидов, так и белков.

Так, в результате воздействия хронической гипоксии содержание МА (вторичного продукта большей части свободнорадикальных реакций, приводящих к окислению полиненасыщенных жирных кислот) в плазме крови увеличивалось в 1,4 раза по сравнению с данными контроля. В то же время в ткани почек крыс содержание этого продукта липидной пероксидации более существенно возрастало – в 2 раза по сравнению с интактными животными. Такая интенсификация процессов липопероксидации указывает, среди прочего, на отсутствие компенсации к окислительному стрессу, вызванному хронической гипоксией, путем увеличения утилизации продуктов пероксидного окисления липидов.

Содержание продуктов ОМБ – надежного маркера окислительных повреждений тканей и органов, в условиях воздействия хронической гипобарической гипоксии в плазме крови увеличивалось в 1,7 раза по сравнению с контролем, и еще более существенно вырос этот показатель в ткани почек крыс – более чем в 5 раз. Учитывая это, можно утверждать о наличии выраженных окислительных разрушений белков на четвертой неделе влияния гипоксии.

#### Выводы

1. В условиях хронического (в течение четырех недель) гипоксического воздействия в ткани почек и плазме крови крыс наблюдается накопление продуктов пероксидации липидов и белков, что указывает на недостаточное срабатывание компенсаторных реакций увеличения утилизации токсичных свободнорадикальных метаболитов.

2. В ткани почек накопление продуктов как липидной, так и, особенно, белковой пероксидации вследствие хронического гипоксического воздействия более выражено, чем в плазме крови животных.

**Перспективы дальнейших исследований.** Необходимо дальнейшее исследование состояния

баланса прооксидантов и антиоксидантов в ткани почек и плазме крови в условиях воздействия хронической гипоксии для выявления механизмов гипоксического воздействия.

#### Литература

1. Мещишен І.Ф. Метод визначення окислювальної модифікації білків плазми (сироватки) крові / І.Ф. Мещишен // Бук. мед. вісник. – 1998. – Т. 2, № 1. – С. 156-158.
2. Стальная И.Д. Метод определения малонового диальдегида с помощью тиобарбитуровой кислоты / И.Д. Стальная, Т.Г. Гаришвили // Современные методы в биохимии. – М.: Медицина, 1977. – С. 66-68.
3. Chiang C.-K. Dysregulated oxygen metabolism of the kidney by uremic toxins: review / C.-K. Chiang, T. Tanaka, M. Nangaku // J. Ren. Nutr. – 2012. – Vol. 22, № 1. – С. 77-80.
4. Renal parenchymal hypoxia, hypoxia response and the progression of chronic kidney disease / S.N. Heyman, M. Khamaisi, S. Rosen [et al.] // Am. J. Nephrol. – 2008. – Vol. 28, № 6. – P. 998-1006.
5. Hypoxia and hypoxia signaling in tissue repair and fibrosis / Z. Lokmic, J. Musyoka, T.D. Hewitson [et al.] // Int. Rev. Cell Mol. Biol. – 2012. – Vol. 296. – P. 139-185.
6. Enhanced leukocyte HIF-1alpha and HIF-1 DNA binding in humans after rapid ascent to 4300 m / M. C. Tissot van Patot, N. J. Serkova, M. Haschke [et al.] // Free. Radic. Biol. Med. – 2009. – Vol. 46, № 11. – P. 1551-1557.
7. Chronic hypoxia in cultured human podocytes inhibits BK<sub>Ca</sub> channels by upregulating its β4-subunit / R. Zhang, H. Sun, C. Liao [et al.] // Biochem. Biophys. Res. Commun. – 2012. – Vol. 420, № 3. – P. 505-510.

### ЛІПІДНА І БІЛКОВА ПЕРОКСИДАЦІЯ В НИРКАХ І ПЛАЗМІ КРОВІ ЩУРІВ ЗА УМОВ ХРОНІЧНОЇ ГІПОКСІЇ

*І.І. Заморський, С.П. Пасевич*

**Резюме.** В експерименті вивчено стан пероксидації ліпідів та білків у нирках, а також у плазмі крові дорослих самців білих безпородних щурів за умов хронічної гіпобаричної гіпоксії. Гіпоксію моделювали в модифікованій проточній барокамері шляхом 2-годинної щоденної імітації підйому щурів на висоту 4000 м над рівнем моря зі швидкістю підйому 24 км/год протягом 4 тижнів. Встановлено, що на четвертому тижні хронічного гіпоксичного впливу спостерігається значне накопичення продуктів ліпідної та білкової пероксидації в нирках і плазмі крові щурів. При цьому накопичення продуктів як ліпідної, так і, особливо, білкової пероксидації в тканині нирок було більш вираженим, ніж у плазмі крові тварин.

**Ключові слова:** хронічна гіпобарична гіпоксія, продукти ліпідної та білкової пероксидації, нирки і плазма крові щурів.

### LIPID AND PROTEIN PEROXIDATION IN THE KIDNEYS AND THE BLOOD PLASMA OF RATS UNDER THE CONDITIONS OF CHRONIC HYPOXIA

*I.I. Zamorskii, S.P. Pasevych*

**Abstract.** The state of lipid and protein peroxidation in the kidneys and blood plasma of adult albino male rats of breedless rats under the conditions of chronic hypobaric hypoxia has been studied in an experiment. Hypoxia was simulated in a modified flow pressure chamber by means of imitating an ascent of rats to a height of 4000 meters above sea level with a speed of 24 km/h for 2 hours daily during four weeks. It has been established, that during the fourth week of the chronic hypobaric influence an excessive accumulation of the products of lipid and protein peroxidation in the blood plasma and kidneys of the rats is observed. An accumulation of the products of both lipid and, particularly, protein peroxidation in the kidney tissue was more marked than in the blood plasma of animals.

**Key words:** chronic hypobaric hypoxia, lipid and protein peroxidation products, kidneys and blood plasma of rats.

Bukovinian State Medical University (Chernivtsi, Ukraine)

Рецензент – проф. Ю.Є. Роговий

Buk. Med. Herald. – 2012. – Vol. 16, № 3 (63), part 2. – P. 132-134

Надійшла до редакції 28.08.2012 року

УДК 616.61-008.46-085.27-019

*В.Г. Зеленюк, І.І. Заморський, О.М. Горошко*

## ВПЛИВ СТАТИНІВ НА ФУНКЦІЇ НИРОК У ЩУРІВ ПРИ ОДНОРАЗОВОМУ УВЕДЕННІ ЗА УМОВ РАБДОМІОЛІТИЧНОЇ ГОСТРОЇ НИРКОВОЇ НЕДОСТАТНОСТІ

Буковинський державний медичний університет, м. Чернівці, Україна

**Резюме.** В експерименті на білих щурах вивчено вплив одноразового введення деяких статинів (аторвастатину, ловастатину, симвастатину) на функціональний стан нирок після перенесеної рабдоміолітичної гострої ниркової недостатності. У результаті дослідження в

групах лікованих тварин встановлено зниження гіперліпідемії, протеїнурії та екскреції білка, помірне збільшення діурезу та швидкості клубочкової фільтрації.

**Ключові слова:** статини, нирки, гостра ниркова недостатність.

**Вступ.** У зв'язку зі сталою високою смертністю внаслідок гострої ниркової недостатності (ГНН) триває дослідження нефропротекторних ефектів у лікарських засобів, які доцільно використовувати для патогенетичної корекції цього синдрому. Серед терапевтичних напрямів, що вивчаються, можна відзначити вплив на ішемію та гіперперфузію, ендотеліальну дисфункцію, імунну відповідь, регенерацію канальцевого епітелію, запальні процеси, про- та антиоксидантний баланс. У контексті такого пошуку перспективною є група інгібіторів 3-гідрокси-3-метилглютарил-коензим А редуктази (статинів), нефропротекторний ефект яких реалізується незалежно від їх гіполіпідемічної дії та пов'язаний із пригніченням синтезу мевалонової кислоти, стимуляцією синтезу білків теплового шоку, зі збільшенням внутрішньоклітинних запасів АТФ, а також індукцією гемоксигенази-1 та ендотеліальної NO-синтетази [1].

Проведені експериментальні та клінічні дослідження підтверджують потенційну ефективність застосування статинів у хворих на хронічну ниркову недостатність [6, 8]. Проте доцільність використання статинів при ГНН досліджено не так достатньо глибоко та різнобічно, що і зумовлює необхідність подальшого вивчення препаратів цієї групи.

**Мета дослідження.** Вивчити вплив деяких статинів (аторвастатину, ловастатину, симвастатину) на функції нирок у щурів при одноразовому введенні за умов рабдоміолітичної ГНН.

**Матеріал і методи.** Дослідження проводили на 35 нелінійних білих щурах масою 120-180 г, які знаходились в умовах віварію з підтриманням постійної температури та вологості з вільним доступом до води та їжі. Тварин розподілили на п'ять груп (n=7): I – контрольна група (інтактні); II – група нелікованих тварин, у яких моделювали рабдоміолітичну ГНН введенням 50 % розчину гліцеролу внутрішньом'язово в дозі 10 мл/кг; III, IV і V – групи тварин, яким вводили досліджувані препарати (відповідно аторвастатин, ловастатин та симвастатин) внутрішньошлунково у 1 % розчині крохмалю з розрахунку 1 мл суспензії на 100 г маси тіла через 40 хв після моделювання ГНН. Для оцінки функціонального ста-

ну нирок на 24 год експерименту за умов індукованого діурезу (ентеральне введення питної води в об'ємі 5 % від маси тіла) протягом 2 год збирали сечу. Після цього з метою забору крові здійснювали забій щурів шляхом декапітації під ефірним наркозом із дотриманням положень «Європейської конвенції по захисту хребетних тварин, яких використовують в експериментальних та інших наукових цілях» (Страсбург, 1986).

Концентрацію креатиніну в плазмі крові визначали за методом Поппера у модифікації Мерзона [2], у сечі – за методом Фоліна [7]. Вміст білка в сечі визначали за реакцією з сульфосаліциловою кислотою [3]. Визначення рН сечі виконували на мікробіоаналізаторі «Redelkys», вміст кислот та аміаку в сечі визначали титруванням [5]. Концентрацію загального холестерину в плазмі крові визначали за ферментативним методом G. Schettler, а концентрацію  $\beta$ -ліпопротеїдів – турбодиметричним методом Бурштейна-Самаєва. Функціональні показники діяльності нирок визначали за формулами Наточина Ю.В. [4].

Статистичну обробку даних проводили за допомогою програми «Statgrafics», оцінку характеру розподілу одержаних даних виконували з допомогою тесту Шапіро-Уїлка. Оскільки більшість показників не відповідала критеріям нормального розподілу, для їх порівняння користувались непараметричним критерієм Манна-Уїтні.

**Результати дослідження та їх обговорення.** Одноразове введення статинів було ефективним у контексті їх основної – гіполіпідемічної дії, підтвердженням чого є зниження вмісту загального холестерину та  $\beta$ -ліпопротеїдів у плазмі крові щурів (табл. 1). Зростання цих показників у щурів із нелікованою патологією порівняно з інтактними тваринами в 1,24 раза та 1,21 раза відповідно свідчить про наведені в літературі дані [9] щодо ролі дисліпідемії в розвитку ниркової патології.

На тлі використання статинів на 24 год після водного навантаження в лікованих тварин помірно збільшувалися діурез, екскреція креатиніну, швидкість клубочкової фільтрації та відносна реабсорбція води, а також зменшувалася концентрація креатиніну в плазмі крові (табл. 2). Більш виражені зміни наведених показників спостеріга-

Таблиця 1

Характеристика вмісту загального холестерину та  $\beta$ -ліпопротеїдів у щурів при одноразовому уведенні статинів на тлі гліцеролової моделі гострої ниркової недостатності ( $x \pm Sx$ )

Показники	I Контроль	II Патологія (ГНН)	III ГНН+ аторвастатин	IV ГНН + ловастатин	V ГНН + симвастатин
Загальний ХС, мг/дл	62,36 $\pm$ 1,72	76,92 $\pm$ 5,57 p $\leq$ 0,05	62,91 $\pm$ 3,27	70,88 $\pm$ 4,1	69,78 $\pm$ 3,43
$\beta$ -ліпопротеїди, у.о.	20,43 $\pm$ 1,94	24,71 $\pm$ 1,01	21,14 $\pm$ 1,53	21,50 $\pm$ 1,40	21,64 $\pm$ 1,46

Примітка. p – вірогідність різниці з даними контрольної групи

Таблиця 2

Показники функціонального стану нирок щурів при одноразовому уведенні статинів на тлі гліцеролової моделі гострої ниркової недостатності ( $x \pm Sx$ )

Показники	I Контроль	II Патологія (ГНН)	III ГНН + аторвастатин	IV ГНН + ловастатин	V ГНН + симвастатин
Діурез, мл/2 год	4,08 $\pm$ 0,29	2,81 $\pm$ 0,13 p $\leq$ 0,001	2,99 $\pm$ 0,22	3,01 $\pm$ 0,11	3,62 $\pm$ 0,28 p $\leq$ 0,05
Концентрація креатиніну в плазмі крові, мкмоль/л	48,96 $\pm$ 2,46	99,63 $\pm$ 11,23 p $\leq$ 0,005	97,72 $\pm$ 9,39	82,69 $\pm$ 5,82	50,51 $\pm$ 3,34 p $\leq$ 0,005
Екскреція креатиніну, мкмоль/2 год	3,50 $\pm$ 0,32	2,89 $\pm$ 0,23	3,29 $\pm$ 0,33	3,00 $\pm$ 0,17	3,05 $\pm$ 0,20
Швидкість клубочкової фільтрації, мкл/хв	609,95 $\pm$ 65,16	271,91 $\pm$ 46,63 p $\leq$ 0,001	308,59 $\pm$ 56,70	306,75 $\pm$ 16,0	493,72 $\pm$ 41,63 p $\leq$ 0,05
Відносна реабсорбція води, %	94,26 $\pm$ 0,35	90,35 $\pm$ 1,89 p $\leq$ 0,05	90,27 $\pm$ 1,35	89,75 $\pm$ 0,90	94,01 $\pm$ 0,38 p $\leq$ 0,05
Концентрація білка в сечі, г/л	0,017 $\pm$ 0,002	0,054 $\pm$ 0,006 p $\leq$ 0,001	0,027 $\pm$ 0,005 p $\leq$ 0,05	0,036 $\pm$ 0,005 p $\leq$ 0,05	0,035 $\pm$ 0,003 p $\leq$ 0,05
Екскреція білка з сечею, мг/2 год	0,069 $\pm$ 0,011	0,154 $\pm$ 0,022 p $\leq$ 0,05	0,080 $\pm$ 0,016 p $\leq$ 0,05	0,102 $\pm$ 0,014	0,105 $\pm$ 0,018
pH сечі	7,55 $\pm$ 0,07	6,98 $\pm$ 0,09	6,46 $\pm$ 0,09	6,91 $\pm$ 0,17	7,02 $\pm$ 0,1
Екскреція титрованих кислот, мкмоль/2 год	30,18 $\pm$ 2,15	37,16 $\pm$ 3,32	41,88 $\pm$ 3,01	36,46 $\pm$ 3,11	33,74 $\pm$ 3,41
Екскреція аміаку, мкмоль/2 год	66,97 $\pm$ 3,22	45,26 $\pm$ 3,91 p $\leq$ 0,005	91,4 $\pm$ 7,91 p $\leq$ 0,001	76,83 $\pm$ 5,04 p $\leq$ 0,005	85,51 $\pm$ 5,97 p $\leq$ 0,001

Примітка. p – вірогідність різниці з даними контрольної групи; p<sub>1</sub> – вірогідність різниці з даними групи тварин з нелікованою ГНН

ли в групі щурів, яким вводили симвастатин: зростання діурезу в 1,29 рази, швидкості клубочкової фільтрації – в 1,82 рази, відносної реабсорбції води – на 4 %, зменшення вмісту креатиніну в плазмі крові в 1,97 рази. Значних та вірогідних змін pH та екскреції кислот, що титруються, під впливом досліджуваних препаратів не спостерігали, а екскреція аміаку зростала в 1,7-2 рази порівняно з групою нелікованих тварин.

Вплив досліджуваних статинів на протеїну-рію відображався у значному зменшенні концен-

трації білка в сечі: у 2 рази при застосуванні аторвастатину, в 1,5 рази – ловастатину, в 1,54 рази – симвастатину.

### Висновки

1. Одноразове уведення деяких статинів (аторвастатину, ловастатину, симвастатину) в дозі 10 мг/кг на тлі гострої ниркової недостатності приводять до покращення функціонального стану нирок, що переважно спостерігалось при застосуванні симвастатину та відображалось в помір-



му збільшенні діурезу, швидкості клубочкової фільтрації та відносної реабсорбції води.

2. Усі досліджувані статини вірогідно знижували протеїнурію, що в комплексі з іншими даними дозволяє стверджувати про позитивний корегувальний вплив препаратів на перебіг експериментальної гострої ниркової недостатності.

#### Перспективи подальших досліджень.

Встановлення позитивних змін функціонального стану нирок на тлі рабдомиолітичної ГНН за умов одноразового уведення статинів передбачає подальші дослідження в режимі їх багаторазового уведення.

#### Література

1. Ермоленко В.М. Острая почечная недостаточность: руководство / В.М. Ермоленко, А.Ю. Николаев. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2010. – С. 40-49.
2. Мерзон А.К. Сравнительная оценка методов химической индикации креатинина / А.К. Мерзон, О.Т. Титаренко, Е.К. Андреева // Лаб. дело. – 1970. – № 7. – С. 416-418.
3. Михеева А.И. Сульфосалициловый метод определения белка в моче / А.И. Михеева,

И.А. Богодарова // Лаб. дело. – 1969. – № 7. – С. 441-442.

4. Наточин Ю.В. Физиология почки: формулы и расчеты / Ю.В. Наточин. – Л.: Наука, 1974. – 59 с.
5. Рябов С.И. Диагностика болезней почек / С.И. Рябов, Ю.В. Наточин, В.Б. Бондаренко. – Л.: Медицина, 1979. – 255 с.
6. Фомин В.В. Статины и хроническая болезнь почек: «точки роста» для расширения показаний / В.В. Фомин, С.С. Гирина // Consilium medicum. – 2010. – Т. 12, № 5. – С. 105-109.
7. Энциклопедия клинических лабораторных тестов / под ред. Н.У. Тица. – М.: Лабинформ, 1997. – С. 277-278.
8. D'Amico G. Statins and renal diseases: from primary prevention to renal replacement therapy / G. D'Amico // J. Am. Soc. Nephrol. – 2006. – № 17. – P. 148-152.
9. Cholesterol and the risk of renal dysfunction in apparently healthy men / E.S. Schaeffner, T. Kurth, G.C. Curhan [et al.] // J. Am. Soc. Nephrol. – 2003. – № 14. – P. 2084-2091.

### ВЛИЯНИЕ СТАТИНОВ НА ФУНКЦИИ ПОЧЕК У КРЫС ПРИ ОДНОРАЗОВОМ ВВЕДЕНИИ НА ФОНЕ РАБДОМИОЛИТИЧЕСКОЙ ОСТРОЙ ПОЧЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ

*В.Г. Зеленюк, И.И. Заморский, А.М. Горошко*

**Резюме.** В эксперименте на белых крысах изучено влияние одноразового введения некоторых статинов (аторвастатина, ловастатина, симвастатина) на функциональное состояние почек после смоделированной рабдомиолитической острой почечной недостаточности. В результате исследования в группах животных, подлежавших лечению, установлено снижение гиперлипидемии, протеинурии и экскреции белка, умеренное увеличение диуреза и скорости клубочковой фильтрации.

**Ключевые слова:** статины, почки, острая почечная недостаточность.

### THE EFFECT OF STATINS ON THE RENAL FUNCTION IN RATS IN CASE OF A SINGLE ADMINISTRATION AGAINST A BACKGROUND OF RHABDOMYOLYTIC ACUTE RENAL FAILURE

*V.H. Zeleniuk, I.I. Zamorskii, O.M. Horoshko*

**Abstract.** The effect of a single administration of some statins (atorvastatin, lovastatin, simvastatin) on the renal condition after simulated rhabdomyolytic acute renal failure in albino rats has been studied in an experiment. As a result of a research in groups of animals subject to a treatment, a reduction of hyperlipidemia, proteinuria and protein excretion, a moderate increase of diuresis and the glomerular filtration rate have been established.

**Key words:** statins, kidneys, acute renal failure

Bukovinian State Medical University (Chernivtsi, Ukraine)

Рецензент – доц. Н.Д. Філіпець

Buk. Med. Herald. – 2012. – Vol. 16, № 3 (63), part 2. – P. 135-137

Надійшла до редакції 27.08.2012 року

УДК 616.61+616.379-0.08.64].092:612.015.14

Л.О. Зуб, М.С. Акентьєва

## ХАРАКТЕРИСТИКА ЛІПІДНОГО СПЕКТРА КРОВІ У ХВОРИХ НА ДІАБЕТИЧНУ НЕФРОПАТІЮ ІІІ-ІV СТУПЕНЯ ТА СУПУТНЄ ОЖИРІННЯ

Буковинський державний медичний університет, м. Чернівці, Україна

**Резюме.** Вивчено особливості ліпідного дисбалансу у крові хворих на хронічну хворобу нирок І-ІІ ст. з діабетичною нефропатією (ДН) ІІІ- ІV ст., який виник на тлі цукрового діабету (ЦД) 2-го типу за наявності супутнього ожиріння. Встановлено, що посилення рівня дисбалансу

ліпідів у хворих на ЦД залежить від ступеня ДН та ожиріння й більш виражене у пацієнтів із ДН ІV ст.

**Ключові слова:** діабетична нефропатія, дисліпідемія, ожиріння, ліпіди.

**Вступ.** Одним із найсерйозніших мікровакульярних ускладнень цукрового діабету (ЦД) є діабетична нефропатія (ДН). Серед пацієнтів із ЦД, які хворіють більше 25 років, ДН виявляють у 5 5% [1]. Ушкодження нирок, яке виникає при ЦД, неспинно прогресує та врешті призводить до розвитку хронічної ниркової недостатності [6, 8].

Останнім часом велика увага приділяється питанню вивчення факторів патогенезу та прогресування ДН. Дисліпідемія є одним із чинників ризику розвитку ДН [1, 2]. Ліпопротеїди (ЛП), що відкладаються в базальній мембрані клітин, зв'язують негативно заряджені глікозаміноглікани та нейтралізують її негативний заряд, підвищуючи цим проникність мембрани для білків. ЛП, що фільтруються в клубочках та осідають у каналцях нирок, індуюють також тубулоінтерстиційні процеси, склероз інтерстицію, що спричиняє прогресування хронічної хвороби нирок (ХХН) та розвиток ниркової недостатності [4, 5, 8].

**Мета дослідження.** Вивчити стан ліпідного дисбалансу у крові хворих на ХХН І-ІІ ст. з ДН ІІІ- ІV ст. за наявності супутнього ожиріння.

**Матеріал і методи.** Під спостереженням перебувало 76 хворих на ЦД 2-го типу віком від 40 до 65 років із тривалістю захворювання до 15 років, що перебували на лікуванні в нефрологічному відділенні Обласної клінічної лікарні м. Чернівці. Всіх пацієнтів розподілено на чотири групи: до І групи увійшло 19 хворих на ДН ІІІ ст. з ожирінням 1-го ст, до ІІ групи - 16 хворих на ДН ІІІ ст. з ожирінням 2-го ст. До ІІІ групи – 20 пацієнтів, з ДН ІV ст. та ожирінням 1-го ст., ІV група – 17 хворих на ДН ІV ст. з ожирінням 2-го ст. Групу контролю склали 19 практично здорових осіб. Всім досліджуваним пацієнтам визначали загальний холестерин (ЗХС), тригліцериди (ТГ), холестерин ЛП високої щільності (ХС ЛПВЩ), холестерин ЛП низької щільності (ХСЛПНЩ), індекс маси тіла (ІМТ). Критеріями

Таблиця 1

**Клінічно-лабораторна характеристика хворих на цукровий діабет 2-го типу з діабетичною нефропатією на тлі ожиріння (M±m)**

Показники	Контрольна група	Діабетична нефропатія ІІІ ст.		Діабетична нефропатія ІV ст.	
	n=19	І група n=19	ІІ група n=16	ІІІ група n=20	ІV група n=17
Вік	50,8±6,91	54,9±6,21	55,2±6,80	58,1±6,39	58,4±5,71
ІМТ, кг/м <sup>2</sup>	24,13±0,29	30,31±0,21	35,21±0,21	30,29±0,11	35,23±0,29
ШКФ, мл/хв	132±6,78	134,34±7,26	136±7,13	115±4,54	113±5,37
Альбумінурія мг/л	24,31±3,01	254,21±20,01	275,98±20,12	325,21±10,11	329,13±15,45
ХС, ммоль/л	4,55±0,42	6,52±0,31*	7,01±0,21*	7,15±0,27**	7,25±0,31**
ТГ, ммоль/л	1,23±0,13	2,3±0,44*	2,71±0,01*	3,07±0,21**	3,9±0,51**
ХС ЛПВЩ, ммоль/л	1,44±0,03	1,08±0,18	1,01±0,11*	0,86±0,22**	0,71±0,04**
ХС ЛПНЩ, ммоль/л	1,81±0,11	4,91±0,21*	5,30±0,28*	6,24±0,23**	6,78±0,12**

Примітка. \* p<0,05 – порівняно з показниками в групі контролю; + p<0,05 – порівняно з показниками у хворих на ДН ІІІ ст.

включення в дослідження були:  $HbA_{1c} \geq 7,0$  %,  $IMT < 30$   $кг/м^2$ , артеріальний тиск не більше 140/90 мм рт.ст.,  $ZXC \geq 5,0$  ммоль/л,  $XC$  ЛПНЩ  $\geq 3,0$  ммоль/л;  $TG > 1,77$  ммоль/л;  $XC$  ЛПВЩ  $< 1,2$  ммоль/л. Статистична обробка отриманих даних здійснювалась із використанням статистичних програм „Excel 5.0” із визначенням середньої величини, стандартних відхилень, довірчого інтервалу. Для вірогідності різниці між групами застосовували коефіцієнт Стьюдента (t). Відмінності між групами визнавалися вірогідними за рівня значимості при  $p < 0,05$ . Проведене дослідження виконано відповідно до етичних норм Гельсінської декларації перегляду 2008 року.

#### Результати дослідження та їх обговорення.

Аналіз клінічно-лабораторних показників обстежених пацієнтів показав порушення ліпідного обміну сироватки крові у вигляді вірогідного збільшення рівнів  $ZXC$ ,  $TG$  і  $XC$  ЛПНЩ на тлі зниження  $XC$  ЛПВЩ порівняно з показниками у практично здорових осіб ( $p < 0,05$ ) (табл. 1). Причому найбільш виражені зміни вуглеводного обміну виявлені в пацієнтів III та IV груп, що мали діабетичну нефропатію IV ступеня ( $p < 0,05$ ).

На сьогодні відомо, що в пацієнтів із мікроальбумінурією та протеїнурією виявляють підвищені рівні ЛПНЩ,  $TG$  та  $ZXC$ . Натомість, рівень ЛПВЩ у хворих на ДН III ст., та особливо IV ст., нижчий, ніж у пацієнтів із нормоальбумінурією [5]. Дане дослідження показало, що наявність у цієї категорії пацієнтів супутнього ожиріння може погіршити перебіг ДН та мати негативний прогноз щодо розвитку хронічної ниркової недостатності.

#### Висновки

1. Ліпідний дисбаланс у хворих на діабетичну нефропатію III-IV ст. на тлі супутнього ожиріння проявляється вірогідним збільшенням загального холестерину ( $p < 0,05$ ), холестерину ліпопротеїдів низької щільності ( $p < 0,05$ ), тригліцеридів ( $p < 0,05$ ) та зменшенням ліпопротеїдів високої щільності ( $p < 0,05$ ).

2. Виявлено, що посилення рівня дисбалансу ліпідів у хворих на цукровий діабет залежить від ступеня діабетичної нефропатії та ожиріння.

3. Порушення балансу ліпідів більш виражене в пацієнтів із діабетичною нефропатією IV ст. порівняно з пацієнтами, що мають діабетичну нефропатію III ст. ( $p < 0,05$ ).

**Перспективи подальшого дослідження** полягають у вивченні корелятивних співвідношень дисліпідемії та цитокінового дисбалансу у хворих на ДН на тлі супутнього ожиріння з метою оптимізації лікування.

#### Література

1. Дудар І.О. Механізми розвитку та прогресування діабетичної нефропатії / І.О. Дудар // Клини. иммунология. Аллергология. Инфектология. – 2010. – № 9-10. – С. 46-50.
2. Колина И.Б. Гиперлипидемии при хронической болезни почек: особенности и подходы к лечению / И.Б. Колина // Леч. врач. – 2012. – № 1. – С. 24-27.
3. Михальчук Л.М. Діабетична нефропатія: погляд на проблему/ Л.М. Михальчук, А.С. Єфімов// Междунар. эндокрин. ж. – 2009. – № 3 (21). – С. 23-25.
4. Паньків В.І. Ожиріння як медико-соціальна проблема / В.І. Паньків // Прак. ангиол. – 2007. – № 5. – С. 31-33.
5. Cooper Mark E. Lipids and diabetic renal disease / Mark E. Cooper, Karin A. M. Jandeleit-Dahm // Current Diabetes Reports. – 2005. – Vol. 5, № 6. – P. 445-448.
6. Muntner P. Traditional and nontraditional risk factors predict coronary heart disease in chronic kidney disease: results from the Atherosclerosis Risk in Communities Study / P. Muntner, B.C. Astor, A.R. Folsom // J. Am. Soc. Nephrol. – 2007. – № 16. – P. 529-538.
7. Prabhakar R. Lipids and diabetic nephropathy / R. Prabhakar, S. Prabhakar, F. Rey // Current Diabetes Reports. – 2006. – Vol. 6, № 6. – P. 455-462.
8. Vaziri N. D. Dyslipidemia of chronic renal failure: the nature, mechanisms, and potential consequences / N.D. Vaziri // Am. J. Physiol. Ren. Physiol. – 2007. – № 290. – P. 262-272.

### ХАРАКТЕРИСТИКА ЛИПИДНОГО СПЕКТРА КРОВИ У БОЛЬНЫХ ДИАБЕТИЧЕСКОЙ НЕФРОПАТИЕЙ III-IV СТЕПЕНИ И СОПУТСТВУЮЩИМ ОЖИРЕНИЕМ

*Л.О. Зуб, М.С. Акентьева*

**Резюме.** Изучены особенности липидного дисбаланса в крови у больных хронической болезнью почек I-II ст. с диабетической нефропатией (ДН) III-IV степени, который возник на фоне сахарного диабета 2-го типа и при наличии сопутствующего ожирения. Установлено, что рост уровня дисбаланса липидов пациентов с сахарным диабетом зависит от степени ДН и ожирения и более выражены у пациентов с ДН IV ст.

**Ключевые слова:** диабетическая нефропатия, дислипидемия, ожирение.

### A CHARACTERISTIC OF THE LIPID PROFILE IN PATIENTS WITH DIABETIC NEPHROPATHIES OF THE III<sup>d</sup>-IV<sup>th</sup> STAGE AND CONCOMITANT OBESITY

*L.O. Zub, M.S. Akenteva*

**Abstract.** The authors have studied the specific characteristics of blood lipid imbalance of patients with chronic kidney

disease (CKD) of stages I-II diabetic nephropathy (DN) of degrees III-IV which arose against a background of concomitant obesity. It has been established that an enhancement of the level of lipid imbalance with diabetes mellitus, depends on the degree of DN and obesity and it is more evident in patients with DN of degree IV.

**Key words:** diabetic nephropathy, dyslipidemia, obesity, lipids.

Bukovinian State Medical University (Chernivtsi, Ukraine)

Рецензент – проф. В.О.Калугін

Buk. Med. Herald. – 2012. – Vol. 16, № 3 (63), part 2. – P. 138-140

Надійшла до редакції 15.08.2012 року

© Л.О. Зуб, М.С. Акентьєва, 2012

УДК 616.36-002.2:616.61]612.92.6

*О.Б. Квасницька*

## МОЖЛИВОСТІ ВОДНОГО НАВАНТАЖЕННЯ В ДІАГНОСТИЦІ ГЕПАТОРЕНАЛЬНОГО СИНДРОМУ У ХВОРИХ НА ХРОНІЧНИЙ ГЕПАТИТ

Буковинський державний медичний університет, м. Чернівці, Україна

**Резюме.** Для виявлення ранніх порушень функціонального стану нирок у хворих на хронічний гепатит ефективним є проведення водного навантаження в об'ємі 0,5 % від маси тіла.

**Ключові слова:** хронічний гепатит, нирки, водне навантаження.

**Вступ.** Наслідком метаболічних, нейрогуморальних, імунних порушень при захворюваннях печінки є зміни функціонального стану багатьох органів із максимальними змінами на етапі формування цирозу. Розвиток ниркової недостатності при хронічних захворюваннях печінки в літературі описується як гепаторенальний синдром (ГРС) [2, 3]. Чітке визначення ГРС дано Міжнародною асоціацією з вивчення асцитів (1996), в основі якого лежить зворотне зниження клубочкового кровообігу та падіння клубочкової фільтрації (КФ) внаслідок констрикції ниркових судин на тлі системної вазодилатації [3, 4]. Особливістю ГРС є можливість зворотного розвитку при своєчасному лікуванні. Відсутність на даний час ефективних методів профілактики та лікування ГРС вимагає розробки доступних методів діагностики початкових порушень функціонального стану нирок у даної категорії хворих. Використання різноманітних фізіологічних навантажень відкриває нові діагностичні можливості у виявленні ГРС.

**Мета дослідження.** Дослідити функціональний стан нирок у хворих на хронічний гепатит (ХГ) за умов водного навантаження з метою ранньої діагностики ГРС.

**Матеріал і методи.** Обстежено 18 хворих на ХГ токсичного генезу з мінімальною активністю віком від 32 до 68 років з тривалістю захворювання від 2 до 6 років. У дослідження не включали пацієнтів з органічним ураженням нирок та за наявності виражених змін у загальному аналізі сечі.

Функціональний стан нирок вивчали з використанням кліренс-методу за умов 12-годинного

спонтанного нічного та індукованого 2-годинного діурезу. Навантаження проводили натще з використанням дистильованої води в об'ємі 0,5 % від маси тіла. Величина навантаження наближається до фізіологічно звичних об'ємів води, що не спричиняє дискомфорту для пацієнта, особливо з набряковим синдромом та порушенням травлення. Уніфікація умов дослідження при навантаженні стандартизує вплив на водно-сольовий гомеостаз організму та дозволяє досить точно вивчити функціональний стан нирок [1].

Контрольну групу склали 18 практично здорових осіб відповідного віку. Статистичну обробку результатів проводили з використанням програми Statistica for Windows 5.1.

**Результати дослідження та їх обговорення.** Дослідження функціонального стану нирок за умов спонтанного 12-годинного нічного діурезу вказує на незначне підвищення величин як загального, так і стандартизованого діурезу у хворих на ХГ, яке не є статистично вірогідним. Питома вага сечі вірогідно зменшувалась (до  $1013 \pm 1,22$ ), що вказує на порушення концентраційної здатності нирок. Поряд з цим вірогідно зростає концентрація креатиніну плазми крові. Це підвищення відбувається на тлі збільшення концентрації креатиніну в сечі ( $p > 0,05$ ) і деякого зростання екскреції креатиніну. Враховуючи більш значне підвищення концентрації креатиніну в плазмі крові при розрахунку КФ, виявлено її вірогідне зниження в 1,33 раза (норма  $132,7 \pm 13,44$  мл/хв). На тлі падіння КФ тенденція до збільшення діурезу зумовлена зменшенням реабсорбції води.

© О.Б. Квасницька, 2012

Зміни іонорегулювальної функції нирок проявлялись у тенденції до зниження концентрації іонів натрію в сечі при вірогідному зниженні концентрації іонів калію в сечі та його екскреції у 2,2 раза. Встановлене при цьому зниження концентрації іонів натрію в плазмі ( $p < 0,05$ ) при тенденції до зниження концентрації іонів калію може відбуватися за рахунок затримки іонів в міжклітинному просторі. Слід зазначити, що виведення іонів натрію зменшується за рахунок зниження КФ, у той час як стандартизована екскреція іонів натрію на 100 мл КФ мала тенденцію навіть до збільшення.

Зміни кислотовидільної функції нирок мали інший характер. Екскреція титрованих кислот та аміаку збільшувалась як у цілому, так і діючими нефронами при перерахунку на 100 мл КФ ( $p < 0,05$ ).

Проведення функціонального навантаження виявило наступні зміни. У здорових осіб через дві години після проведення навантаження діурез при перерахунку на 1 год збільшувався у два рази порівняно з 12-годинним та становив у середньому більше 80 % від величини водного навантаження. У хворих на ХГ у відповідь на навантаження як загальний, так і відносний діурез був знижений у 2,5 раза ( $p < 0,05$ ) і складав тільки 1/3 до об'єму навантаження. При цьому концентрація креатиніну в плазмі крові підвищилась на 42 % ( $p < 0,05$ ).

Необхідно зазначити, що паралельно з вказаним зменшувалась і екскреція креатиніну, внаслідок чого розрахований показник КФ по кліренсу креатиніну зменшувався практично в три рази ( $p < 0,05$ ). Таким чином, ступінь падіння фільтрації перевищував зменшення діурезу, а останній був дещо підвищений порівняно зі спонтанним тільки за рахунок деякого зниження реабсорбції води.

Водночас, виявлялись і більш значні порушення з боку іонорегулювальної функції нирок. Концентрація в сечі іонів калію та його екскреція вірогідно та різко знижується на тлі гіпокаліємії ( $p < 0,05$ ). Зменшення екскреції іонів натрію ( $p < 0,05$ ) спостерігається за рахунок зменшення маси функціонуючої паренхіми нирок, бо стандартизована екскреція на 100 мл КФ має тенденцію навіть до збільшення. Порушення виведення іонів натрію діючими нефронами зумовлено, в першу чергу, зменшенням фільтраційного завантаження внаслідок змін фільтраційного заряду, який вірогідно знижується (у 3,04 раза порівняно з нормою  $11,53 \pm 1,28$  ммоль/хв) при дуже малих змінах відносної реабсорбції іонів натрію.

При вивченні кислотовидільної функції нирок виявлені ще більш значущі розбіжності. Як-

що у здорових осіб при водному діурезі активується кислотовиділення, то при ХГ виведення титрованих кислот та аміаку зменшується ( $p < 0,05$ ).

Таким чином, за умов водного навантаження, коли виникають додаткові вимоги до виведення солей та води, виявляються досить чіткі, раніше скриті порушення функції нирок. При цьому зменшується виведення води та електролітів, що, з одного боку, свідчить про наявність порушення в системі регуляції іонного та об'ємного гомеостазу, а з іншого боку – це відбувається за рахунок зменшення КФ. Паралельно порушується і кислотовидільна функція нирок. Меншою мірою змінюється функція канальцевого відділу нефрону, при цьому знижується здатність реабсорбувати воду та іони натрію, що може мати компенсуюче значення.

### Висновки

1. У хворих на хронічний гепатит навіть при мінімальній активності виявляються порушення функціонального стану нирок переважно за рахунок зниження клубочкової фільтрації.

2. Для виявлення ранніх порушень функціонального стану нирок у хворих на хронічний гепатит слід використовувати навантажувальну пробу дистильованою водою в об'ємі 0,5 % від маси тіла. Зменшення швидкості клубочкової фільтрації в 2 рази та більше при проведенні водного навантаження, порівняно з її рівнем за умов спонтанного діурезу, вказує на можливість розвитку ГРС.

**Перспективи подальших досліджень.** Використання даної функціональної проби дозволить патогенетично обґрунтувати використання в схемах лікування лікарських препаратів для корекції гепаторенального синдрому.

### Література

1. Гоженко А.И. Методика определения почечного функционального резерва у человека / А.И. Гоженко, Н.И. Куksань, Е.А. Гоженко // Нефрология. – 2001. – Т. 5, № 4. – С. 70-73.
2. Пиманов С.И. Новая концепция гепаторенального синдрома / С.И. Пиманов // Consilium Medicum. – 2008. – № 8. – С. 67-72.
3. Definition and diagnostic criteria of refractory ascites and hepatorenal syndrome in cirrhosis / V. Arroyo, P. Ginis, A. Gerbes [et al.] // Hepatology. – 1996. – Vol. 23. – P. 164-176.
4. Circulatory function and hepatorenal syndrome in cirrhosis / L. Ruiz del Arbol, A. Monescillo, C. Arocena [et al.] // Hepatology. – 2005. – Vol. 42. – P. 439-447.

## ВОЗМОЖНОСТИ ВОДНОЙ НАГРУЗКИ В ДИАГНОСТИКЕ ГЕПАТОРЕНАЛЬНОГО СИНДРОМА У БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКИМ ГЕПАТИТОМ

*О.Б. Квасницкая*

**Резюме.** Для выявления ранних нарушений функционального состояния почек у больных с хроническим гепатитом эффективным является проведение водной нагрузки в объеме 0,5 % от массы тела.

**Ключевые слова:** хронический гепатит, почки, водная нагрузка.

**POSSIBILITIES OF WATER-LOADING IN DIAGNOSTICS OF HEPATORENAL SYNDROME IN PATIENTS WITH CHRONIC HEPATITIS***O.B. Kvasnyts'ka*

**Abstract.** Implementing water loading in a volume of 0,5 % of the body mass is effective for the sake of detecting early disturbances of the functional state of the kidneys in patients with chronic hepatitis.

**Key words:** chronic hepatitis, kidneys, water loading test.

Bukovinian State Medical University (Chernivtsi, Ukraine)

Рецензент – проф. Л.О. Зуб

Buk. Med. Herald. – 2012. – Vol. 16, № 3 (63), part 2. – P. 140-142

Надійшла до редакції 04.09.2012 року

© О.Б. Квасницька, 2012

УДК 615.011:547.857.4

*V.I. Kornienko***ВПЛИВ БЕНФУРАМУ НА ВОДНО-ЕЛЕКТРОЛІТНИЙ БАЛАНС І ФІЛЬТРАЦІЙНУ ФУНКЦІЮ НИРОК ЩУРІВ В УМОВАХ ВОДНОГО ТА СОЛЬОВОГО НАВАНТАЖЕННЯ**

Харківська державна зооветеринарна академія, Україна

**Резюме.** Встановлено, що бенфурам у дозі 30 мг/кг при водному та сольовому навантаженні збільшує діурез і фільтраційну функцію нирок та проявляє

більш виразний натрійуретичний ефект порівняно з калійуретичним.

**Ключові слова:** бенфурам, діуретична активність, креатинін, електроліти.

**Вступ.** Важливою проблемою сучасної медицини є фармакологічна корекція регулюючих механізмів видільної функції нирок, яка спрямована на вирівнювання змін водно-електролітного балансу в організмі хворої людини [2]. При проведенні раціональної фармакотерапії артеріальної гіпертензії застосовують блокатори ангіотензину II (ірбесартан, валсартан, лозартан) і тiazидні діуретики (гідрохлортiazид) [4, 7-9]. Tiazидні діуретики зменшують реабсорбцію іонів натрію в ниркових каналах нефронів, що супроводжується збільшенням діурезу, зменшенням об'єму позаклітинної рідини й загального об'єму циркулюючої крові [2].

При нирковій недостатності у хворих на артеріальну гіпертензію з порушеним метаболізмом і зниженою функцією ряду органів застосовують такі діуретичні препарати: гідрохлортiazид, циклометiazид, фуросемід, буфенокс, клопамід, етакринову кислоту та ін. [6]. Поряд з діуретичним ефектом небажаними побічними ефектами є: гіпокаліємія, запаморочення, головний біль, метаболічний ацидоз, гіперліпідемія, гіперглікемія, азотемія, порушення білкового обміну та ін., які обмежують їхнє застосування [2, 4, 5].

Ксантини відіграють важливу роль у життєдіяльності організму. Пошук нових діуретичних засобів серед синтезованих похідних 3-метилксантину є актуальним завданням фармакології.

**Мета дослідження.** Вивчити вплив бенфураму на діяльність нирок у щурів в умовах водного та сольового навантаження.

**Матеріал і методи.** Вивчення деяких сторін механізму впливу бенфураму на екскреторну функцію нирок із водним і сольовим навантаженням досліджено на 42 білих щурах лінії Вістар масою 160-190 г за методом Ю.Б. Берхіна [1]. Експериментальних тварин утримували на стандартному раціоні в умовах віварію Національного фармацевтичного університету України згідно із санітарно-гігієнічними нормами. Вміст електролітів визначали за допомогою методу полум'яної фотометрії, а кількість виділеного креатиніну – за методом Фоліна [1]. Щурів утримували в індивідуальних обмінних клітках при вільному доступі до їжі та води. Експерименти проведені у трьох групах щурів: 1-а група отримувала лише воду внутрішньошлунково в кількості 3 мл на 100 г маси тварини (водне навантаження) та бенфурам у дозі 30 мг/кг, щурам 2-ї групи (дослідної) одноразово внутрішньошлунково вводили бенфурам у дозі 30 мг/кг та гіпотонічний розчин хлориду натрію, підігрітий до 30°C, що сприяє затриманню води в організмі і створює кращий фон для виявлення діуретичного і натрійуретичного ефекту досліджуваних препаратів. Третя група була контрольною. Тварин поміщали в індивідуальні клітки, пристосовані для збору сечі за 4 години. Одержані дані опрацьовувалися методами непараметричної статистики з використанням t-критерію Стьюдента [3].

**Результати дослідження та їх обговорення.** Проведений аналіз дослідження деяких сторін впливу бенфураму на екскреторну функцію ни-

рок з водним і сольовим навантаженням показав, що при водному навантаженні бенфурам у дозі 30 мг/кг (ЕД<sub>50</sub>) у щурів підвищує фільтраційну функцію нирок, про що свідчило збільшення екскреції креатиніну на 17,3 %. Слід відзначити, що бенфурам також викликає салуретичний ефект, який виявлявся збільшенням екскреції із сечею натрію в межах водного діурезу на 164,5 %, що свідчить про зменшення реабсорбції натрію в проксимальних і дистальних канальцях нефронів [6]. Бенфурам перевищує сечогінний ефект гіпотіазиду на 92,8 %. Натрійуретичний ефект бенфураму також перевищує дію гіпотіазиду на 15,9 %. Позитивним ефектом бенфураму є те, що він на 17,5 % менше виводить із організму щурів іонів калію порівняно з гіпотіазидом.

При сольовому навантаженні бенфурам збільшував діурез на 201,3 %, екскрецію креатиніну – на 15,9 %, іонів натрію – на 62,8 % і калію – на 5,9 %.

Під впливом гіпотіазиду в щурів із сольовим навантаженням діурез збільшився на 87,9 %, екскреція креатиніну зросла на 7,25 %, іонів натрію – на 44,7 % і калію – на 28,3 %.

Таким чином, бенфурам у інтактних щурів викликає збільшення фільтраційної функції нирок, проявляє сечогінний і натрійуретичний ефекти та перевищує активність гіпотіазиду. Перевагою бенфураму є його менш виражений калійуретичний ефект, оскільки втрата великої кількості цього електроліту є негативною стороною дії салуретичних діуретичних препаратів через можливість викликати гіпокаліємію.

#### Висновок

Отримані результати вказують, що бенфурам при водному та сольовому навантаженні збільшує діурез і фільтраційну функцію нирок, проявляє більш виражений натрійуретичний ефект порівняно з калійуретичним та перевищує дію гіпотіазиду.

**Перспективи подальших досліджень.** Бенфурам є перспективною фармакологічною речовиною для подальшого дослідження специфічної

активності та безпечності з метою створення нового діуретичного засобу.

#### Література

1. Берхин Е.Б. Методы изучения действия новых химических соединений на функцию почек / Е.Б. Берхин // Хим.-фармац. ж. – 1977. – Т. 11, № 5. – С. 3-11.
2. Глезер Г.А. Диуретики. Руководство для врачей / Г.А. Глезер. – М.: Интербук-бизнес, 1993. – 352 с.
3. Лапач С.Н. Статистические методы в медико-биологических исследованиях с использованием EXCEL / С.Н. Лапач, А.В. Чубенко, П.Н. Бабич. – К.: Морион, 2000. – 320 с.
4. Машковский М.Д. Лекарственные средства / М.Д. Машковский. – [15-е изд., перераб., испр. и доп.]. – М.: РИА «Новая волна», 2008. – 1206 с.
5. Штрыголь С.Ю. Побочное действие диуретиков / С.Ю. Штрыголь // Провизор. – 2003. – № 19. – С. 30-33.
6. Штрыголь С.Ю. Модуляция фармакологических эффектов при различных солевых режимах: Монография / С.Ю. Штрыголь. – Х.: Авиаста-ВЛТ, 2007. – 360 с.
7. Chrysant S.G. Aliskiren-hydrochlorothiazide combination for the treatment of hypertension / S.G. Chrysant // Expert. Rev. Cardiovasc. Ther. – 2008. – Vol. 6, № 3. – P. 305-14.
8. Double-blind, parallel, comparative multicentre study of a new combination of diltiazem and hydrochlorothiazide with individual components in patients with mild or moderate hypertension / G. Manning, A. Joy, C.J. Mathias [et al.] // J. Hum. Hypertens. – 2006. – № 7. – P. 443-448.
9. Neldam S., Edwards C. Results of increasing doses of hydrochlorothiazide in combination with an Angiotensin receptor blocker in patients with uncontrolled hypertension / S. Neldam, C. Edwards // J. Clin. Hypertens. (Greenwich). – 2008. – Vol. 10, № 8. – P. 612-618.

### ВЛИЯНИЕ БЕНФУРАМА НА ВОДНО-ЭЛЕКТРОЛИТНЫЙ БАЛАНС И ФИЛЬТРАЦИОННУЮ ФУНКЦИЮ ПОЧЕК КРЫС В УСЛОВИЯХ ВОДНОЙ И СОЛЕВОЙ НАГРУЗКИ

*В.И. Корниенко*

**Резюме.** Установлено, что бенфурам в дозе 30 мг/кг при водной и солевой нагрузке увеличивает диурез и фильтрационную функцию почек и проявляет более выраженный натрийуретический эффект по сравнению с калиуретическим.

**Ключевые слова:** бенфурам, диуретическая активность, креатинин, электролиты.

### THE INFLUENCE OF BENFURAM ON THE WATER-ELECTROLYTE BALANCE AND THE FILTERING FUNCTION OF THE RAT KIDNEYS UNDER THE CONDITIONS OF WATER AND SALT LOADING

*V.I. Korniienko*

**Abstract.** It has been found out that benfuram in a dose of 30 mg/kg under the conditions of water and salt loading

increases the diuresis and filtering function of the kidneys and exerts a more pronounced natriuretic effect as compared to the kaliuretic one.

**Key words:** benfuram, diuretic activity, creatinine, electrolytes.

State Zooveterinary Academy (Kharkiv, Ukraine)

Рецензент – доц. Н.Д. Філіпець

Buk. Med. Herald. – 2012. – Vol. 16, № 3 (63), part 2. – P. 142-144

Надійшла до редакції 22.06.2012 року

© В.І. Корнієнко, 2012

УДК 615.011:547.857.4

*В.І. Корнієнко, Б.А. Самура*

## ДОСЛІДЖЕННЯ ВПЛИВУ БЕНФУРАМУ НА ВОДНО-ЕЛЕКТРОЛІТНИЙ БАЛАНС ТА ФІЛЬТРАЦІЙНУ ФУНКЦІЮ НИРОК У ЩУРІВ В УМОВАХ СПОНТАННОГО ДІУРЕЗУ

Харківська державна зооветеринарна академія  
Національний фармацевтичний університет, м. Харків, Україна

**Резюме.** Представлені результати вивчення впливу бенфураму на видільну функцію нирок у щурів за умов спонтанного діурезу. Бенфурам у дозі 30 мг/кг за умов спонтанного діурезу стимулює фільтраційну функцію нирок, при тривалому застосуванні сприяє виділенню іонів натрію і меншою мірою – іонів калію. У

перший день після відміни бенфураму його вплив на нирки ще зберігається, а з другої доби вказані показники суттєво не відрізняються від даних контролю.

**Ключові слова:** бенфурам, спонтанний діурез, натрій, калій, креатинін.

**Вступ.** На теперішній час в усьому світі спостерігається тенденція до зростання кількості серцево-судинних захворювань [3]. Для лікування легкої і середньої тяжкості артеріальної гіпертонії використовують діуретики. Арсенал діуретичних засобів на сучасному фармацевтичному ринку різноманітний. Серед них – засоби рослинного походження, а також синтетичні препарати різних хімічних груп [6]. Останніми роками проведено численні мультицентрові дослідження, присвячені вивченню клінікофармакологічних властивостей тiazидних діуретиків при лікуванні пацієнтів з артеріальною гіпертензією [3].

Встановлено, що вказані препарати (гідрохлоротіазид, етакринова кислота) у високих дозах зумовлюють салуретичний ефект і зменшення об'єму циркулюючої крові за рахунок їх діуретичних властивостей. Механізм дії діуретичних засобів складний і багатогранний і пов'язаний з гальмуванням реабсорбції іонів натрію в каналах нефрону, збільшенням вмісту простагландинів ПГЕ<sub>2</sub>, активності калікреїн-кінінової системи, які покращують нирковий кровообіг та збільшують екскрецію натрію і води [4, 8]. Механізм антигіпертензивного ефекту діуретиків зумовлений зниженням чутливості судин до катехоламінів, а ряд побічних ефектів (гіпокаліємія, гіпомагніємія, гіперглікемія, порушення обміну ліпідів, пов'язані з активацією симпатичної і ренін-ангіотензивної систем) зменшують клінічну цінність діуретиків [2, 7]. Враховуючи наведене вище, пошук лікарських засобів, які покращують

функцію нирок, та їх використання для лікування серцево-судинних захворювань є актуальним. На етапі фармакологічного скринінгу для доклінічного вивчення відібрана синтезована сполука 7-бензоілметил-8-(фурил-2)-метиламінотеофілін (умовна назва бенфурам), діуретична активність якої перевершувала гідрохлортіазид.

**Мета дослідження.** Вивчити вплив бенфураму на діяльність нирок у щурів в умовах спонтанного діурезу та деяких механізмів діуретичної дії.

**Матеріал і методи.** Вивчення діуретичної активності бенфураму проводили за методом Ю.Б. Берхіна [1]. Експериментальних тварин утримували на стандартному раціоні в умовах виварію НФаУ згідно із санітарно-гігієнічними нормами. Проведено дослідження впливу бенфураму на добове споживання води, діурез, екскрецію електролітів (натрію і калію) та креатиніну у білих щурів лінії Вістар масою 170-190 г. Вміст електролітів визначали за допомогою методу полум'яної фотометрії, а кількість виділеного креатиніну за методом Фоліна [1]. Щурів утримували в індивідуальних обмінних клітках при вільному доступі до їжі та води. Експерименти були проведені в трьох групах щурів: 1-а група отримувала лише воду внутрішньошлунково, щурів 2-ї групи (дослідної) одноразово внутрішньошлунково вводили бенфурам у дозі 30 мг/кг. Третя група була контрольною. Після уведення бенфураму за тваринами спостерігали ще на протязі трьох днів. Також проводили вивчення впливу багаторазового (протягом семи днів) уведення фуметеофану



на функціональний стан нирок за умов вільного доступу до води та спонтанного діурезу. Спостереження проводили протягом семи днів на тлі щоденного одноразового внутрішньошлункового уведення фуметеофану в дозі 30 мг/кг та ще протягом трьох днів після припинення введення фуметеофану. Одержані дані опрацьовувалися методами непараметричної статистики з використанням t-критерію Стьюдента [5].

#### Результати дослідження та їх обговорення.

Аналіз результатів показує, що при одноразовому уведенні дози 30 мг/кг і за умов вільного доступу до води, бенфурам знижує питну збудливість на 2,4 % ( $p > 0,05$ ), збільшує добовий діурез у 2,8 раза ( $p < 0,05$ ), концентрацію і добову екскрецію іонів натрію в 1,2 раза ( $p < 0,05$ ) та в 3,1 раза ( $p < 0,05$ ) відповідно; викликає зростання концентрації та екскреції із сечею іонів калію в 1,1 раза ( $p > 0,05$ ) та у 2,7 ( $p < 0,05$ ); збільшує екскрецію креатиніну відповідно у 2,4 раза ( $p < 0,05$ ) та дещо зменшує концентрацію креатиніну (на 7,5 %;  $p > 0,05$ ). Спостереження за щурами після застосування бенфураму показало, що вже на 2-й день показники практично повернулися до контрольних значень. Після одноразового застосування бенфураму за умов спонтанного діурезу функціональний стан нирок зазнавав короточасних змін. За умов багаторазового уведення бенфураму спостерігається статистично достовірне збільшення діурезу. Середньодобовий діурез за семиденний період уведення бенфураму перевищував дані контрольного періоду у 2,8 раза ( $p < 0,05$ ). Аналіз змін цього показника в динаміці дослідження показав, що достовірне посилення сечовиділення спостерігалось вже з першої доби уведення бенфураму. Вірогідні зміни діурезу сягали максимуму на 4-й день. Після відміни бенфураму відзначали зниження діурезу, і на 1-й день цей показник не відрізнявся від даних контролю. Препарат порівняння гіпотіазид у дозі 25 мг/кг підвищував спонтанний діурез лише на 70 % ( $p < 0,05$ ), а екскрецію креатиніну збільшив на 7,4 % порівняно з контролем. Зіставлення ефективності дії бенфураму з дією гіпотіазиду свідчить про більшу спроможність останнього виводити калій (на 20,7 %) і зменшувати екскрецію із сечею іонів натрію (на 11,3 %).

Таким чином, бенфурам збільшує спонтанний діурез за рахунок покращання фільтраційної функції нирок і підвищення екскреції натрію. За сечогін-

ним ефектом бенфурам перевищує ефект гіпотіазиду на 82,2 %. Перевагою бенфураму перед гіпотіазидом є його менша калійуретична активність.

#### Висновки

1. За умов спонтанного діурезу сечовиділення під впливом бенфураму більш виразно зростає після його повторного уведення.

2. Бенфурам при тривалому застосуванні за умов спонтанного діурезу сприяє виділенню іонів натрію і меншою мірою – іонів калію. Зміни динаміки сечовиділення стабілізуються вже на 2-й день відміни бенфураму.

**Перспективи подальших досліджень.** Бенфурам є перспективною фармакологічною речовиною для подальшого дослідження специфічної активності та безпечності з метою створення нового діуретичного засобу.

#### Література

1. Берхин Е.Б. Методы изучения действия новых химических соединений на функцию почек / Е.Б. Берхин // Хим.-фармац. ж. – 1977. – Т. 11, № 5. – С. 3-11.
2. Брюханов В.М. Побочные эффекты современных диуретиков / В.М. Брюханов, Я.Ф. Зверев. – Новосибирск, 2000. – 242 с.
3. Глезер Г.А. Диуретики. Руководство для врачей / Глезер Г.А. – М.: Интербук-бизнес, 1993. – 352 с.
4. Шейман Джеймс А. Патофизиология почки. / Джеймс А. Шейман; пер. с англ., 2-е изд., испр. – М. – СПб.: БИНОМ–Невский Диалект, 1999. – 206 с.
5. Лапач С.Н. Статистические методы в медико-биологических исследованиях с использованием EXCEL / С.Н. Лапач, А.В. Чубенко, П.Н. Бабич. – К.: Морион, 2000. – 320 с.
6. Машковский М.Д. Лекарственные средства / М.Д. Машковский. – 15-е изд., перераб., испр. и доп. – М.: РИА «Новая волна», 2008. – 1206 с.
7. Штрыголь С.Ю. Побочное действие диуретиков / С.Ю. Штрыголь // Провизор. – 2003. – № 19. – С. 30-33.
8. Bahlmann L Pentoxifylline improves circulatory and metabolic recovery after cardiopulmonary resuscitation / L. Bahlmann, H. Pagel, S. Klaus [et al.] // Resuscitation. – 2000. – Vol. 47, № 1. – P. 191-194.

## ИССЛЕДОВАНИЕ ВЛИЯНИЯ БЕНФУРАМА НА ВОДНО-ЭЛЕКТРОЛИТНЫЙ БАЛАНС И ФИЛЬТРАЦИОННУЮ ФУНКЦИЮ ПОЧЕК У КРЫС В УСЛОВИЯХ СПОНТАННОГО ДИУРЕЗА

*В.И. Корниенко, Б.А. Самура*

**Резюме.** Представлены результаты изучения, влияния бенфурама на выделительную функцию почек у крыс в условиях спонтанного диуреза. Бенфурам в дозе 30 мг/кг при условиях спонтанного диуреза стимулирует функцию почек, при длительном применении способствует выделению ионов натрия, в меньшей мере – ионов калия. В первый день после окончания введения бенфурама его влияние на почки еще сохраняется, а со вторых суток указанные показатели существенно не отличаются от данных контроля.

**Ключевые слова:** бенфурам, спонтанный диурез, натрий, калий, креатинин.

## RESEARCH OF THE BENFURAM INFLUENCE ON THE WATER-ELECTROLYTE BALANCE AND FILTERING FUNCTION OF THE RAT KIDNEYS UNDER THE CONDITIONS OF SPONTANEOUS DIURESIS

*V.I. Korniienko, B.A. Samura*

**Abstract.** The results of a study of the benfuram influence on the secretory function of the rat kidneys under the conditions of spontaneous diuresis are presented. Benfuram in a dose of 30 mg/kg under the conditions of spontaneous diuresis stimulates the renal function, promoting a release of sodium ions and to a lesser extent – potassium ions with a protractes use. On the first day upon benfuram withdrawal its influence on the kidneys is still preserved, and from the second 24-hour period the said indices do not differ substantially from the control data.

**Keywords:** benfuram, spontaneous diuresis, sodium, potassium, creatinine

State Zooveterinary Academy (Kharkiv, Ukraine),  
National Pharmaceutical University (Kharkiv, Ukraine)

Рецензент – доц. Н.Д. Філіпєць

Buk. Med. Herald. – 2012. – Vol. 16, № 3 (63), part 2. – P. 144-146

Надійшла до редакції 22.06.2012 року

© В.І. Корнієнко, Б.А. Самура, 2012

УДК 615.243

*І.Л. Куковська*

## ЗМІНИ ФУНКЦІОНАЛЬНОГО СТАНУ НИРОК У ЩУРІВ ПІД ВПЛИВОМ СИНТЕТИЧНОГО АНАЛОГА ЛЕЙЦИН-ЕНКЕФАЛІНУ ДАЛАРГІНУ ПРИ ЗНИЖЕНІЙ АКТИВНОСТІ РЕНІН-АНГІОТЕНЗИН-АЛЬДОСТЕРОНОВОЇ СИСТЕМИ

Чернівецький національний університет імені Ю. Федьковича, Україна

**Резюме.** У статті здійснюється аналіз функціонального стану нирок у щурів, а саме змін екскреторної та іонорегулювальної їх функції під впливом синтетичного аналога опіоїдного пептида лейцин-енкефаліну дала-

ргіну при зниженій активності ренін-ангіотензин-альдостеронової системи.

**Ключові слова:** даларгін, функція нирок, знижена активність ренін-ангіотензин-альдостеронової системи.

**Вступ.** Однією з найголовніших регулюючих систем діяльності нирок є ренін-ангіотензин-альдостеронова система (РААС), і ефекти цієї системи пов'язані з дією власне ангіотензину II, кінцевого продукту каскаду перетворень, основними проявами фізіологічної дії якого є звуження артерійол, затримка нирками іонів натрію, підсилення синтезу альдостерону, що також сприяє реабсорбції цього іону [1, 2]. Широке представництво рецепторів ангіотензину в організмі – у серці, нирках, статевих залозах, гіпофізі, надниркових залозах, кровоносних судинах – забезпечує численні ефекти цього пептиду [3]. Активація РААС відбувається за умов активації каскадного ензиматичного процесу, що починається із стимуляції викиду реніну. Нейропептиди, у т.ч. опіоїдні, маючи безпосередній ендокринний, нейрогенний, медіаторний вплив, можуть змінювати вивільнення та метаболізм біорегуляторів і брати участь у координації досить складних інтегративних взаємовідносин систем, що регулюють роботу нирок.

Окремі повідомлення про взаємодію опіоїдної та ренін-ангіотензинової системи свідчать,

що опіати можуть брати участь у пригніченні секреції реніну в умовах вазоконстрикції та зниження клубочкової фільтрації [4]. Аналіз даних літератури свідчить про залучення енкефалінів у механізми регуляції гіпоталамо-гіпофізарно-наднирковозалозної системи та підтверджує важливу роль опіоїдних пептидів у інтеграції ендокринної регуляції функцій організму [5, 6, 7, 8]. Однак незважаючи на досить різнобічне дослідження опіоїдних пептидів, а власне синтетичного аналога лейцин-енкефаліну даларгіну, питання його впливу на діяльність нирок та водно-сольовий обмін вивчено недостатньо.

**Мета дослідження.** Вивчити аналіз можливих механізмів впливу даларгіну на водно-сольовий обмін та діяльність нирок, дослідження змін у діяльності нирок під впливом препарату за умов пригнічення активності ренін-ангіотензин-альдостеронової системи.

**Матеріал і методи.** Дослідження проводилися на статевозрілих білих щурах масою 120-140г. Пригнічення РААС створювали шляхом 4-денного ентерального уведення інгібітору ангіотензин-перетворюючого ферменту (АПФ) еналапри-

© І.Л. Куковська, 2012

лу в дозі 10 мг/кг. Дослідження проводили після ентеральної гідратації в об'ємі 5 % від маси тіла щурів. Даларгін вводили внутрішньоочеревинно протягом семи днів у дозі 0,5 мг/кг, еналаприл – останніх чотирьох днів, включаючи день дослідження.

#### Результати дослідження та їх обговорення.

Аналізуючи результати даного дослідження, виявлено, що певні зміни в діяльності нирок мали місце в кожній досліджуваній групі. Так, під впливом даларгіну діурез вірогідно зростав в 1,3 раза ( $p < 0,01$ ), після застосування еналаприлу відмічалася незначна ( $p > 0,05$ ) посилення діурезу. Середні показники діурезу в групі тварин, яким вводили синтетичний опіоїд, на тлі пригнічення АПФ еналаприлом були вірогідно вищими контролю в 1,2 раза ( $p < 0,05$ ), але суттєво не відрізнялися від значень діурезу при застосуванні даларгіну чи еналаприлу.

Посилення сечовиділення під впливом даларгіну відбувається при зростанні у 2,4 раза ( $p < 0,001$ ) швидкості клубочкової фільтрації. Вірогідне підвищення цього показника у 2,7 раза ( $p < 0,001$ ) при порівнянні з контрольною групою тварин мало місце і при уведенні еналаприлу. Однак при сумісному уведенні синтетичного опіоїдного пептиду та інгібітору АПФ рівень клубочкової фільтрації був нижчим, ніж при застосуванні окремо взятих препаратів. Так, швидкість клубочкової фільтрації вірогідно менша, ніж при застосуванні даларгіну та еналаприлу (в 1,7 раза ( $p < 0,05$ ) та у 2 рази відповідно). Проте цей показник все ж перевищував дані контрольної групи тварин в 1,4 раза ( $p < 0,05$ ). Зростання швидкості клубочкової фільтрації зумовлювало зниження концентрації креатиніну в плазмі крові в 1,9 раза при використанні даларгіну та в 1,4 раза при застосуванні еналаприлу. Уведення комбінації цих засобів також викликало вірогідне в 1,3 раза (порівняно з контрольною групою тварин) зниження концентрації креатиніну в плазмі крові. Але все ж цей показник був вищим в 1,5 раза ( $p < 0,05$ ) даних групи тварин, котрим вводили даларгін.

Після сумісного уведення даларгіну та еналаприлу концентрація та екскреція білка із сечею суттєво не відрізнялися від даних контрольної групи тварин, тоді як окремо введені препарати суттєво знижували цей показник. Мало місце вірогідне зростання концентрації іонів натрію в сечі в усіх групах спостережень, причому найбільш відмінності спостерігалися при сумісному застосуванні даларгіну та еналаприлу. При уведенні даларгіну – зростання в 1,5 раза порівняно з контролем, при застосуванні еналаприлу – у 2 рази, а при комбінації препаратів – у 2,2 раза порівняно з контрольною групою тварин. Спостерігалися подібні зміни і показників екскреції іонів натрію з сечею – збільшення у 2 рази в групі тва-

рин, що отримували даларгін чи еналаприл і у 2,8 раза – при одночасному уведенні даларгіну та еналаприлу. Зміни відносної реабсорбції іонів натрію у тварин, яким вводили даларгін та еналаприл, свідчать про вірогідне зниження як проксимального (у 1,9 раза), так і дистального їх транспорту (у 2,6 раза) порівняно з контролем. Слід зазначити, що при окремому застосуванні даларгін викликав зростання проксимального і дистального, а еналаприл, в основному, проксимального транспорту іонів натрію.

#### Висновок

При сумісному застосуванні даларгіну та еналаприлу має місце збільшення об'єму виділеної сечі, що відбувається, в основному, за рахунок зниження реабсорбції води та зростання натрій- та калійуретичної дії даларгіну. Отже, ренальні ефекти даларгіну посилюються за умов пригнічення активності ренін-ангіотензин-альдостеронової системи, що необхідно враховувати при сумісному застосуванні даларгіну з іншими лікарськими засобами.

**Перспективи подальших досліджень.** Вважаємо за перспективне клінічну апробацію та розробку практичних рекомендацій щодо застосування даларгіну при патології нирок.

#### Література

1. Наточин Ю.В. Выделение. Физиология почки [Под ред. В.М. Покровского и Г.Ф. Коротко] / Ю.В. Наточин // Физиол. человека. – М.: Медицина. – 1997. – Т. 2 – С. 141-181.
2. Шейман Д.А. Патофизиология почки: Пер. с англ. / Д.А. Шейман. – М.: Бинум, 1997. – 186 с.
3. Matsusaka T. Biological functions of angiotensin and its receptors / T. Matsusaka, J. Ichikawa // Ann. Rev. Physiol. – 1997. – Vol. 59. – P. 395-412.
4. Koyama Shoro. Renal opiate receptor mediation of renin secretion to renal nerve stimulation in the dog / Shoro Koyama, Hiroshi Hosomi // Am. J. Physiol. – 1986. – Vol. 250, № 6. – P. R973-R976.
5. Бобков А.И. Влияние даларгина на глюкокортикоидную активность надпочечников при стрессе / А.И. Бобков, В.В. Семенова // Бюл. Всесоюз. кардиол. науч. центра АМН СССР. – 1986. – Т. 9, № 2. – С. 59-60.
6. Громов Л.А. Нейропептиды / Л.А. Громов. – К.: Здоров'я, 1992. – 248 с.
7. Калинська Л.М. Зміна активності енкефалінергічної опіоїдної системи мозку та функціонального стану гіпофізарно-надниркової системи щурів під впливом синтетичного аналогу лейцин-енкефаліну даларгіну / Л.М. Калинська // Ендокринологія. – 1997. – Т. 2, № 2. – С. 50-58.
8. Калинська Л.М. Роль нейропептидів у регуляції гіпоталамо-гіпофізарно-надниркової системи / Л.М. Калинська, В.Я. Кононенко // Фізіол. ж. – 1998. – Т. 44, № 3. – С. 211.

## ИЗМЕНЕНИЯ ФУНКЦИОНАЛЬНОГО СОСТОЯНИЯ ПОЧЕК У КРЫС ПОД ВЛИЯНИЕМ СИНТЕТИЧЕСКОГО АНАЛОГА ЛЕЙЦИН-ЭНКЕФАЛИНА ДАЛАРГИНА ПРИ СНИЖЕННОЙ АКТИВНОСТИ РЕНИНИ-АНГИОТЕНЗИН-АЛЬДОСТЕРОНОВОЙ СИСТЕМЫ

*И.Л. Куковская*

**Резюме.** В статье анализируются изменения показателей экскреторной и ионорегулирующей функции почек у крыс под влиянием синтетического аналога опиоидного пептида лейцин-энкеφαлина даларгина в условиях сниженной активности ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС).

**Ключевые слова:** даларгин, функция почек, сниженная активность ренин-ангиотензин-альдостероновой системы.

## CHANGES OF THE FUNCTIONAL CONDITRION OF THE KIDNEYS IN RATS UNDER THE INFLUENCE OF A SYNTHETIC ANALOG OF LEUCINE-ENKEPHALIN DALARGIN IN THE PRESENCE OF A REDUCED ACTIVITY OF THE RENIN-ANGIOTENSIN-ALDOSTERONE SYSTEM

*I.L. Kukovs'ka*

**Abstract:** The paper deals with an analysis of the functional state of the rat kidneys, namely, changes of their excretory and ion-regulating functions under the influence of the synthetic analogue of an opioid peptide of leucine-enkephalin dalargin during a reduced activity of the rennin-angiotensin-aldosterone system.

**Key words:** dalargin, renal function, reduced activity of rennin-angiotensin-aldosterone system.

Yu. Fed'kovych National University (Chernivtsi, Ukraine)

Рецензент – проф. І.І. Заморський

Buk. Med. Herald. – 2012. – Vol. 16, № 3 (63), part 2. – P. 146-148

Надійшла до редакції 22.08.2012 року

© І.Л. Куковська, 2012

УДК 616.61/.63-053.9

*Л.П. Купраш, И.С. Безверхая, Л.Б. Шарабура, Т.Н. Пантелеймонова, С.А. Гударенко*

## ВОЗРАСТНЫЕ ОСОБЕННОСТИ РЕГУЛЯЦИИ ВОДНО-ЭЛЕКТРОЛИТНОГО ОБМЕНА (ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ)

ГУ "Институт геронтологии им. Д.Ф.Чеботарева НАМН Украины", г. Киев, Украина

**Резюме.** В эксперименте на молодых и старых животных изучены изменения, наступающие при старении в различных звеньях водно-электролитного обмена и возможности их фармакологической коррекции. Установлено, что с возрастом изменяется нейрогуморальная и почечная регуляция водно-электролитного обмена, снижается диапазон функциональных возможностей механизмов, регулирующих водно-электролитный и кислотно-щелочной баланс организма. Препарат квадевит, содержащий вита-

мины, микроэлементы и аминокислоты, оказывает положительное влияние на механизмы регуляции водно-электролитного баланса. Полученные данные обосновывают перспективность применения метаболической терапии, направленной на нормализацию обмена воды и электролитов в гериатрической клинике.

**Ключевые слова:** возраст, электролитный обмен, квадевит, коррекция.

**Введение.** Старение организма сопровождается существенными изменениями водно-электролитного и кислотно-щелочного балансов, что значительно усложняет как течение патологических процессов, так и выбор лекарственной терапии больным пожилого и старческого возраста [1, 2, 3].

Регуляция обмена воды и электролитов является сложным процессом, осуществляемым нейроэндокринными, обменными и почечными механизмами. В процессе старения нарушаются механизмы регуляции водно-электролитного обмена, изменяется продукция регулирующих его гормонов (альдостерона, антидиуретического гормона), а

также чувствительности тканей почек, основного водовыделительного органа, к воздействию этих гормонов [5, 6]. Все это, в значительной мере, ограничивает компенсаторно-приспособительные возможности стареющего организма, что особенно отчетливо проявляется в условиях функциональных нагрузок и патологического процесса [3].

Поэтому, представляло интерес изучить особенности реакции старого организма на введение гормонов, регулирующих водно-электролитный обмен, их стимуляторов и ингибиторов, и наметить пути нормализующего воздействия на весь комплекс механизмов, участвующих в регуляции обмена воды и электролитов.

**Цель исследования.** Изучить изменения, наступающие при старении в различных звеньях регуляции водно-электролитного и кислотно-щелочного балансов организма, а также возможности их фармакологической коррекции.

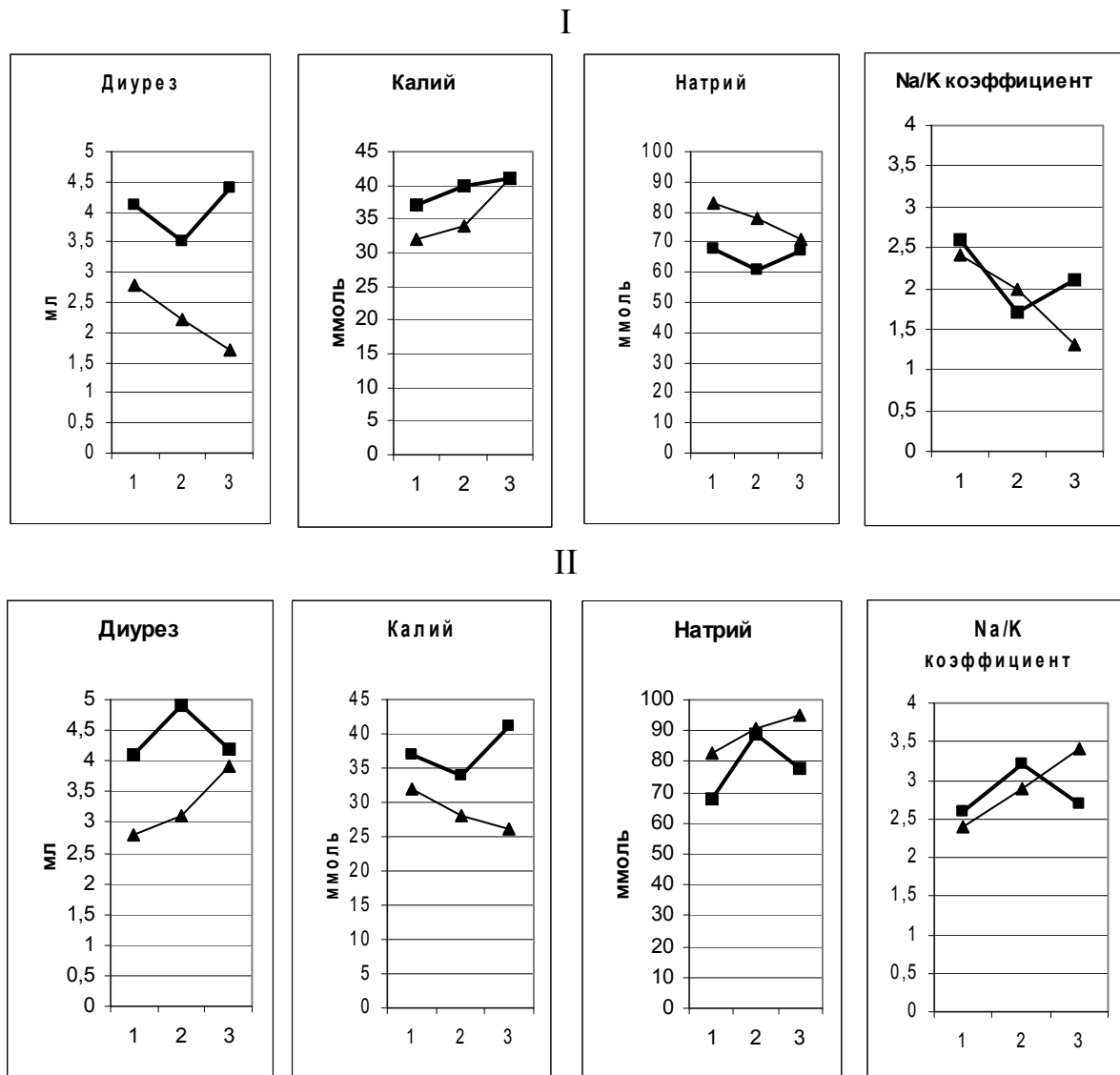
**Материал и методы.** Экспериментальные исследования выполнены на молодых (6-8 мес.) и старых (26-28 мес.) крысах-самках. В опытах на животных изучали воздействие стимуляторов (адренокортикотропный гормон – АКТГ) и ингибиторов (альдактон) гормонов, регулирующих водно-электролитный обмен, на суточный диурез и выведение электролитов (ионов калия, натрия) с мочой. Препараты вводили внутривнутрибрюшинно в двух дозах: АКТГ – 1 ед./кг и 10 ед./кг, альдактон – 10 мг/кг и 50 мг/кг. Изучалось также влияние подкисляющей (хлористый аммоний – 500 мг/кг, орально) нагрузки на показатели кислотно-щелочного равновесия крови (рН, рСО<sub>2</sub>, буферные основания) и мочи (рН, титруемая кислотность). Опыты поставлены на интактных жи-

вотных и подвергнутых односторонней нефрэктомии.

Статистическая обработка проводилась с использованием параметрического t-критерия Стьюдента.

**Результаты исследования и их обсуждение.** В ходе проведенных исследований выявлены возрастные различия реакции животных на применяемые нагрузки (рис. 1).

Как видно из представленных на рис. 1 данных, при введении АКТГ в дозе 1 ед./кг у молодых крыс уменьшались диурез, выведение ионов натрия с мочой и увеличение – калия, вследствие чего снижался натрий/калиевый коэффициент мочи. С увеличением дозы до 10 ед./кг у молодых животных возрастала реакция на вводимый гормон. У старых животных при введении малой дозы АКТГ указанные изменения были более выражены по сравнению с молодыми животными, тогда как при введении большой дозы у них отмечалась парадоксальная реакция, заключаю-



Примечание. ▲ - молодые крысы; ■ - старые крысы

Рис. 1. Влияние АКТГ (I) и альдактона (II) на показатели электролитного обмена мочи у экспериментальных животных: 1 – контроль; 2 – малая доза препарата; 3 – большая доза препарата

Таблица

**Влияние подкисляющей нагрузки на показатели кислотно-основного баланса экспериментальных животных**

Исследуемые показатели	Группы животных			
	Интактные (контроль)	NH <sub>4</sub> Cl	Односторонняя нефрэктомия	Односторонняя нефрэктомия +NH <sub>4</sub> Cl
6-7 месяцев				
Титруемая кислотность мочи, мкмоль	2,7±0,2	6,6±0,4*	3,0±0,1	3,9±0,1*
pH крови	7,41±0,01	7,38±0,02	7,36±0,03	7,21±0,04
pCO <sub>2</sub> крови, мм рт. ст.	45,6±1,3	46,6±1,7	44,3±1,4	38,4±1,3*
Буферные основания крови, мэкв/л	47,1±1,8	46,3±1,4	43,5±1,7	36,4±1,2*
26-28 месяцев				
Титруемая кислотность мочи, мкмоль	2,5±0,3	3,3±0,3	2,9±0,4	2,6±0,2
pH крови	7,43±0,02	7,24±0,01*	7,31±0,02*	7,15±0,04*
pCO <sub>2</sub> крови, мм рт. ст.	46,1±1,5	38,4±1,6*	40,2±1,1*	34,5±0,4*
Буферные основания, мэкв/л	45,9±1,4	39,8±1,0*	35,6±1,6*	31,3±0,9*

Примечание. \* - P < 0,05 в сравнении с контролем

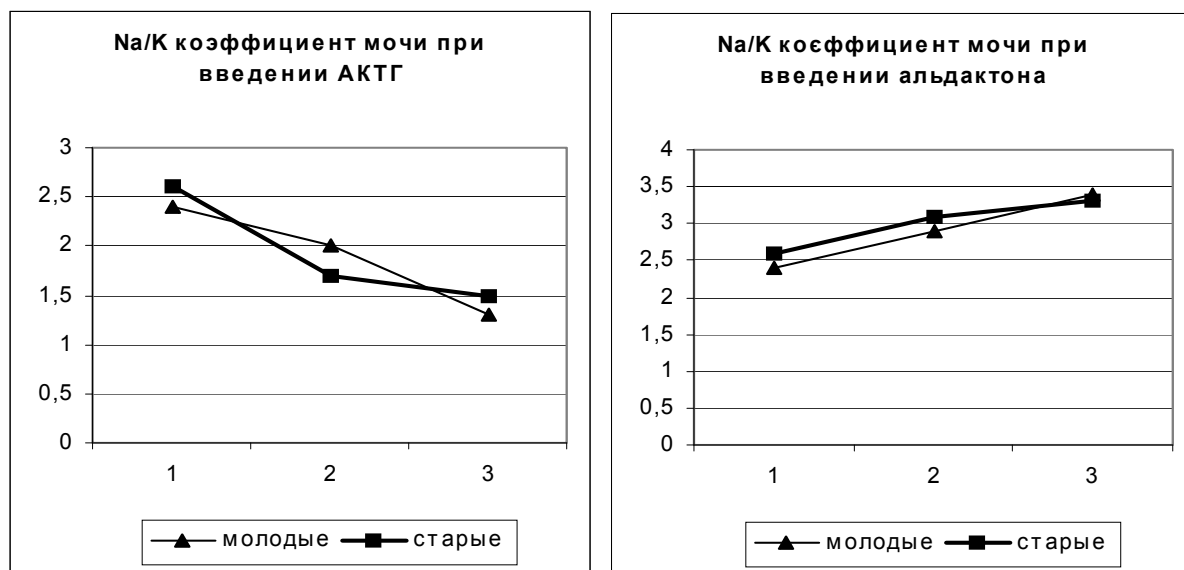


Рис. 2. Влияние квадевита на Na/K коэффициент мочи у молодых и старых крыс в условиях нагрузок АКТГ и альдактоном: 1 – контроль; 2 – малая доза препарата; 3 – большая доза препарата; АКТГ – адренкортикотропный гормон

щаяся в увеличении диуреза, отсутствии задержки ионов натрия и увеличении Na/K коэффициента мочи.

Введение альдактона в дозе 10 мг/кг существенно не изменило исследуемые показатели у молодых крыс и достоверно увеличило диурез, выведение ионов натрия и Na/K коэффициент мочи у старых животных. При введении альдактона в дозе 50 мг/кг у молодых крыс, наряду с увеличением диуреза, уменьшилось выведение ионов калия, увеличилось – натрия и повысился Na/K

коэффициент мочи, тогда как у старых животных развивалась парадоксальная реакция – уменьшился диурез, повысилось выведение ионов калия и снизилось ионов натрия, вследствие чего Na/K коэффициент снизился.

Выявленные возрастные особенности в реакции животных на введение различных доз стимуляторов и ингибиторов гормонов, регулирующих водно-электролитный обмен, свидетельствуют об изменении в процессе старения чувствительности тканей клубочковой зоны коры надпочеч-

чников и дистальных отделов почечных канальцев к вводимым веществам.

Возрастные изменения электролитовыделительной функции почек тесно связаны с обеспечением кислотно-щелочного равновесия организма [7, 8]. Наступающее с возрастом снижение интенсивности обменных процессов и окислительных реакций, изменение активности ферментных систем, снижение функции почек и аппарата внешнего дыхания являются предпосылкой для нарушения в старости кислотно-щелочного баланса организма. Действительно, при введении крысам различного возраста подкисляющих растворов, старые крысы по-иному реагировали на нагрузки, чем молодые. Так, при нагрузке хлористым аммонием, у молодых крыс значительно (на 144 %) увеличивалась экскреция титруемых кислот с мочой, вследствие чего реакция внутренней среды организма существенно не изменилась. У старых крыс после нагрузки увеличение выведения титруемых кислот было незначительным (на 32 %), что привело к задержке кислых валентностей и развитию декомпенсированного ацидоза (табл.).

Роль почечного фактора в регуляции кислотно-щелочного равновесия организма особенно отчетливо выявляется в опытах на животных, подвергнутых односторонней нефрэктомии (табл.). В ходе эксперимента было показано, что односторонняя нефрэктомия не приводит к существенным нарушениям кислотно-щелочного баланса у молодых крыс, у старых животных после операции развивается метаболический ацидоз, значительно усугубляющийся после введения хлористого аммония.

Полученные данные свидетельствуют, что в процессе старения изменяются механизмы регуляции водно-электролитного обмена, в значительной мере ограничивающие компенсаторно-приспособительные возможности организма, что особенно отчетливо проявляется в условиях функциональных нагрузок и патологического процесса. Это определяет целесообразность изучения возможностей нормализующего влияния на регуляцию водно-электролитного обмена и кислотно-щелочного баланса в старости.

С этой целью были использованы метаболические лекарственные средства, обладающие цитопротекторным, антиоксидантным, антигипоксическим эффектами, которые широко применяются в клинической практике [9]. Было изучено влияние поливитаминного препарата квадевита на экскрецию электролитов при введении стимуляторов и ингибиторов водно-электролитного обмена молодым и старым крысам. Квадевит вводили орально в течение трех недель в дозе 500 мг/кг.

Результаты проведенных исследований показали (рис. 2), что введение квадевита не изменило характер реакции на нагрузки (АКТГ, альдактон) у молодых крыс.

У старых животных, получавших квадевит, не наблюдалось парадоксальных реакций на нагрузки, а с увеличением дозы нагрузок у них, как

и у молодых крыс, усиливалась адекватная реакция со стороны водно-электролитного обмена – снижался натрий/калиевый коэффициент мочи при введении АКТГ и повышался при введении альдактона.

Приведенные материалы свидетельствуют о нормализующем влиянии квадевита на механизмы нейроэндокринной регуляции водно-электролитного обмена в старом организме.

### Выводы

1. С возрастом изменяется нейрогуморальная и почечная регуляция водно-электролитного обмена, снижается диапазон функциональных возможностей механизмов, регулирующих водно-электролитный и кислотно-щелочной баланс организма.

2. Препарат квадевит, содержащий витамины, микроэлементы и аминокислоты, оказывает положительное влияние на механизмы регуляции водно-электролитного баланса.

### Перспективы дальнейших исследований.

Положительное влияние квадевита на состояние водно-электролитного баланса организма обуславливает перспективность применения этого препарата в качестве метаболической терапии, направленной на нормализацию обмена воды и электролитов в гериатрической клинике.

### Литература

1. Zagaria M.A. Drug- and Age-Related Changes in Sodium and Water Regulation / M.A. Zagaria // *US Pharm.* – 2011. – Vol. 36, № 6. – P. 30-33.
2. Soiza R.L. Management of hyponatraemia in older people: old threats and new opportunities / R.L. Soiza // *Therapeutic Advances in Drug Safety.* – 2011. – Vol. 2. – P. 9-17.
3. Stout N.R. A Review of Water Balance in Agein in Health and Disease / N.R. Stout, R.A. Kenny, P.H. Baylis // *Gerontology.* – 1999. – Vol. 45, № 2. – P. 61-66.
4. Edwards S. Regulation of water, sodium and potassium: Implications for practice / S. Edwards // *Nursing Standard.* Harrow-on-the-Hill. – 2001. – Vol. 15, № 2. – P. 36-37.
5. Beck L.H. The aging kidney. Defending a delicate balance of fluid and electrolytes / L.H. Beck // *Geriatrics.* – 2000. – Vol. 55, № 4. – P. 26-28, 31-32.
6. Woodrow P. Assessing fluid balance in older people: fluid replacement / P. Woodrow // *Nursing Older People.* – 2003. – Vol. 14, № 10. – P. 29-30.
7. Rose B.D. Clinical physiology of acid-base and electrolyte disorders / B.D. Rose. – New York: McGraw-Hill, Health Professions Division, 2001. – 347 p.
8. Workman M.L. Introduction to Fluids, Electrolytes and Acid-Base Balance / M.L. Workman. – London: W B Saunders Co, 2001. – 123 p.
9. Метаболитные и метаболитотропные препараты в системе кардио- и органопротекции / [Чекман И.С., Горчакова Н.А., Французова С.Б., Нагорная Е.А.]. – К.: Полиграф плюс, 2009. – 155 с.

## ВІКОВІ ОСОБЛИВОСТІ РЕГУЛЯЦІЇ ВОДНО-ЕЛЕКТРОЛІТНОГО ОБМІНУ (ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНЕ ДОСЛІДЖЕННЯ)

*Л.П. Купраш, І.С. Безверха, Л.Б. Шарабура, Т.М. Пантелеймонова, С.О. Гударенко*

**Резюме.** В експерименті на молодих та старих тваринах вивчені зміни, що настають при старінні в різних ланках водно-електролітного обміну та можливості їх фармакологічної корекції. Встановлено, що з віком змінюється нейрогуморальна та ниркова регуляція водно-електролітного обміну, знижується діапазон функціональних можливостей механізмів, що регулюють водно-електролітний та кислотно-лужний баланс організму. Препарат квадевіт, що містить вітаміни, мікроелементи та амінокислоти, має позитивний вплив на механізми регуляції водно-електролітного балансу. Отримані дані зумовлюють перспективність застосування метаболічної терапії, що направлена на нормалізацію обміну води та електролітів у гериатричній клініці.

**Ключові слова:** вік, електролітний обмін, квадевіт, корекція.

## AGE-SPECIFIC PECULIARITIES OF WATER-ELECTROLYTE EXCHANGE REGULATION (AN EXPERIMENTAL RESEARCH)

*L.P. Kuprash, I.S. Bezverkhaya, L.B. Sharabura, T.N. Panteleimonova, S.A. Gudarenko*

**Abstract.** An experiment on young and old animals was carried out to study changes, ensuing upon ageing in various components of the water-electrolyte exchange, and possibilities of their pharmacologic correction. It has been found, that ageing causes changes in the neuro-humoral and renal regulation of the water-electrolyte exchange, a decrease in the range of functional possibilities of mechanisms, regulating the hydro-electrolytic and acid-alkaline body balance. The preparation kvadevit, containing vitamins, trace elements and amino acids, positively influences on the regulation mechanisms of the hydro-electrolytic balance. The obtained findings substantiate the prospects of using metabolic therapy directed at a normalization of the water-electrolyte exchange in a geriatric clinic.

**Key words:** age, electrolytic exchange, kvadevit, correction.

S.I. D.F. Chebotarev Institute of Gerontology of Ukraine's NAMS (Kiev, Ukraine)

Рецензент – проф. І.І. Заморський

Buk. Med. Herald. – 2012. – Vol. 16, № 3 (63), part 2. – P. 148-152

Надійшла до редакції 27.08.2012 року

© Л.П. Купраш, І.С. Безверха, Л.Б. Шарабура, Т.Н. Пантелеймонова, С.А. Гударенко, 2012

УДК 616.611-008.9+616.12-008.331.1

*О.М. Лобода*

## ПІДХОДИ ДО ТЕРАПІЇ РЕЗИСТЕНТНОЇ АРТЕРІАЛЬНОЇ ГІПЕРТЕНЗІЇ У ПАЦІЄНТІВ ІЗ ХРОНІЧНОЮ ХВОРОБОЮ НИРОК І-ІІІ СТАДІЙ

ДУ “Інститут нефрології НАМН України”, м. Київ, Україна

**Резюме.** Досліджувалась ефективність застосування моксонідину (200-600 мг) у 35 пацієнтів із хронічною хворобою нирок (ХХН) І-ІІІ ст. та резистентною артеріальною гіпертензією (АГ). Артеріальний тиск (АТ) вимірювався до і через три місяці лікування моксонідном. Після лікування систолічний АТ вірогідно знизився з 153,6±8,1 до 130,7±4,6 мм рт. ст. (p<0,001). Діастолічний АТ також показав вірогідне зниження з

96,7±2,4 до 80,9±2,6 мм рт. ст. (p<0,001). 29 пацієнтів (83 %) досягли цільового рівня АТ – 130/80 мм рт. ст. і менше. Моксонідин добре переносився у всіх пацієнтів та може бути рекомендований для лікування резистентної АГ у пацієнтів із ХХН І-ІІІ ст.

**Ключові слова:** гіпертензія, хронічна хвороба нирок, моксонідин.

**Вступ.** Актуальною та маловивченою проблемою в лікуванні хворих на АГ, зокрема й у хворих на ХХН, є резистентна АГ. Чітких даних щодо поширеності резистентної АГ немає. За даними *post hoc* аналізу клінічних досліджень, поширеність її може варіювати від 10 % до 30 % у хворих на артеріальну гіпертензію, зокрема у хворих на ХХН [1, 2].

На сьогодні моксонідин є одним із гіпотензивних препаратів, що часто використовуються при лікуванні резистентної АГ.

**Мета роботи.** Визначити антигіпертензивні властивості моксонідину при застосуванні його як додаткового препарату до антигіпертензивної терапії у пацієнтів із резистентною АГ та ХХН.

**Матеріал і методи.** Досліджено 35 пацієнтів із ХХН І-ІІІ ст. (ХХН І ст. – 11 осіб, ХХН ІІ ст. – 12 осіб, ХХН ІІІ ст. – 12 осіб), що розвинулася на тлі гіпертонічної хвороби в 13 осіб, цукрового діабету 2-го типу у 12 пацієнтів, хронічного гломерулонефриту в 5 осіб та хронічного пієлонефриту в 5 хворих. Швидкість клубочкової фільтрації (ШКФ)



становила  $68,7 \pm 23,0$  мл/хв/ $1,73 \text{ м}^2$ . Всі пацієнти мали резистентну АГ. АТ коливався в межах 145-165/95-100 мм рт. ст., незважаючи на застосування в комплексному антигіпертензивному лікуванні не менше трьох препаратів 1-го ряду в цільових дозах.

Всі пацієнти підписали інформовану згоду на участь у даному дослідженні.

Для досягнення цільових рівнів АТ до комплексної антигіпертензивної терапії призначався моксонідин. Доза підбиралася індивідуально, від 0,2 до 0,6 мг на добу. Титрування дози відбувалося протягом 2-3 тижнів. Тривалість спостереження становила три місяці.

Отримані дані досліджень підлягали статистичній обробці – t-тест для вибірок із попарно зв'язаними варіантами. Дані представлені як середня (M)  $\pm$  стандартне відхилення (SD). Різниця вважалася вірогідною при досягнутому рівні значимості  $p < 0,05$ .

**Результати дослідження та їх обговорення.** Основні характеристики досліджуваних пацієнтів до початку та після закінчення лікування представлені в таблиці 1.

Через три місяці застосування моксонідину зниження систолічного АТ становило  $22,9 \pm 7,9$  мм рт. ст., діастолічного АТ –  $15,9 \pm 3,1$  мм рт.ст.

У 29 пацієнтів (83 %) вдалося досягти цільового рівня АТ – 130/80 мм рт. ст. та менше, у 5 осіб (14 %) АТ не досяг цільових цифр, але встановився на рівні  $< 140/90$  мм рт. ст. В одного

пацієнта (3 %) АТ знизився від 160/100 мм рт. ст. до 145/90 мм рт.ст. При цьому більшість пацієнтів (28 осіб – 80 %) досягли цих результатів при прийомі моксонідину в дозі 0,4 мг/добу, інші – 7 (20 %) осіб – застосовували моксонідин у дозі 0,6 мг/добу.

Диференційована оцінка залежно від нозологічної форми ХХН продемонструвала, що найкращі результати мали хворі на ХХН, що виникла на тлі цукрового діабету 2-го типу – у 100 % пацієнтів вдалося досягти цільових рівнів АТ. При гіпертензивній нефропатії вдалося досягти цільового рівня АТ у 10 (77 %) з 13 пацієнтів, у 2 (16 %) хворих АТ не досяг цільових цифр, але встановився на рівні  $< 140/90$  мм рт. ст., а в 1 (7 %) хворого АТ знизився від 160/100 мм рт. ст. до 145/90 мм рт.ст. У пацієнтів із хронічним гломерулонефритом та хронічним піелонефритом вдалося досягти цільового рівня АТ у 3 (60 %) та 4 (80 %) осіб відповідно, у 2 (40 %) хворих та 3 (20 %) відповідно АТ не досяг цільових цифр, але встановився на рівні  $< 140/90$  мм рт. ст.

Диференційована оцінка ефективності препарату залежно від стадії ХХН показала, що застосування моксонідину є ефективним на перших трьох стадіях ХХН. Однак більш виражене зниження тиску ми спостерігали на перших двох стадіях ХХН порівняно з третьою (табл. 2).

Частота побічних явищ при застосуванні моксонідину була такою: у 4 (11 %) пацієнтів протягом одного тижня спостерігалася сухість у

Таблиця 1

## Основні характеристики досліджуваних пацієнтів

	До початку лікування	Після лікування
Вік, роки	$53 \pm 5,8$	
Стать, чоловіки/жінки	17/18	
Систолічний АТ	$153,6 \pm 8,1$	$130,7 \pm 4,6^*$
Діастолічний АТ	$96,7 \pm 2,4$	$80,9 \pm 2,6^*$
Креатинін сироватки, ммоль/л	$97,6 \pm 30,6$	$93,1 \pm 29,9$
ШКФ, мл/хв/ $1,73 \text{ м}^2$	$68,7 \pm 23,0$	$71,7 \pm 24,4$

Примітка. \* $p < 0,05$  порівняно з початком лікування; АТ – артеріальний тиск; ШКФ – швидкість клубочкової фільтрації

Таблиця 2

## Зміни артеріального тиску при лікуванні моксонідином у пацієнтів залежно від стадії хронічної хвороби нирок (ХХН)

	ХХН I ст.	ХХН II ст.	ХХН III ст.
Систолічний АТ, мм рт. ст. до лікування	$154,1 \pm 8,0$	$152,1 \pm 8,1$	$154,6 \pm 8,6$
Систолічний АТ, мм рт. ст. через 3 міс.	$129,1 \pm 3,8$	$129,2 \pm 2,9$	$133,8 \pm 5,3$
Величина зниження систолічного АТ через 3 міс.	$25,0 \pm 8,7$	$22,9 \pm 8,4$	$20,8 \pm 6,7$
Діастолічний АТ, мм рт. ст. до лікування	$96,4 \pm 2,3$	$96,7 \pm 2,4$	$97,1 \pm 2,4$
Діастолічний АТ, мм рт. ст. через 3 міс.	$79,5 \pm 1,5$	$80,8 \pm 1,9$	$82,1 \pm 3,3$
Величина зниження діастолічного АТ через 3 міс.	$16,8 \pm 3,4$	$15,8 \pm 2,9$	$15,0 \pm 3,0$

роті, що мала легкий ступінь вираженості, та минула самостійно; 2 (6 %) пацієнти скаржилися протягом перших 2-3 днів на неінтенсивний головний біль. Відміни препарату ці скарги не потребували. Ми не спостерігали алергічних та будь-яких інших негативних (крім вищезазначених) проявів при застосуванні моксонідину. Тенденція до зменшення креатиніну та збільшення ШКФ нами була розцінена, як результат покращення гемодинамічних умов нирки і була констатована лише через три місяці лікування.

#### Висновки

1. У пацієнтів з хронічною хворобою нирок I-III ст. та резистентною артеріальною гіпертензією додавання моксонідину в дозі 0,4-0,6 мг/добу до існуючої антигіпертензивної терапії дозволило досягнути цільових рівнів артеріального тиску у 83 %. Зниження систолічного артеріального тиску становило  $22,9 \pm 7,9$  мм рт. ст., діастолічного артеріального тиску –  $15,9 \pm 3,1$  мм рт.ст. Найкращої корекції резистентної артеріальної гіпертензії досягнуто у пацієнтів з хронічною хворобою нирок I-II ст.

2. При застосуванні моксонідину цільовий рівень артеріального тиску – 130/80 мм рт. ст. та менше – у 100 % пацієнтів з хронічною хворобою нирок I-III стадії на тлі діабетичної нефропатії, на тлі гіпертензивної нефропатії – у 77 %, на тлі хронічного гломерулонефриту – у 60 % пацієнтів, на фоні хронічного піелонефриту – у 80 % пацієнтів. Лікування моксонідином добре переносилося. Після трьох місяців лікування моксонідином спостерігалася тенденція до зменшення креатиніну та збільшення швидкості клубочкової фільтрації.

**Перспективи подальших досліджень.** Розробити практичні рекомендації щодо застосування моксонідину для лікування резистентної АГ у пацієнтів з ХХН I-III стадії.

#### Література

1. Persell S.D. Prevalence of resistant hypertension in the United States, 2003-2008 / S.D. Persell // Hypertension. – 2011. – Vol. 57. – P. 1076-1080.
2. Fagard R.H. Resistant hypertension / R.H. Fagard // Heart. – 2012. – Vol. 98. – P. 254-261.

### ПОДХОДЫ К ТЕРАПИИ РЕЗИСТЕНТНОЙ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ У ПАЦИЕНТОВ С ХРОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ ПОЧЕК I- III СТАДИЙ

*Е.Н. Лобода*

**Резюме.** Мы исследовали эффективность применения моксонидина (200-600 мг) у 35 пациентов с хронической болезнью почек (ХБП) I-III ст. и резистентной артериальной гипертензией (АГ). Артериальное давление (АД) измерялось до и через три месяца после лечения моксонидином. После лечения систолическое АД достоверно снизилось с  $153,6 \pm 8,1$  до  $130,7 \pm 4,6$  мм рт. ст. ( $p < 0,001$ ). Диастолическое АД также показало достоверное снижение с  $96,7 \pm 2,4$  до  $80,9 \pm 2,6$  мм рт. ст. ( $p < 0,001$ ). 29 пациентов (83 %) достигли целевого уровня АД – 130/80 мм рт. ст. и меньше. Моксонидин хорошо переносился у всех пациентов и может быть рекомендован для лечения резистентной АГ у пациентов с ХБП I-III ст.

**Ключевые слова:** гипертензия, хроническая болезнь почек, моксонидин.

### APPROACH TO THERAPY OF RESISTANT ARTERIAL HYPERTENSION IN PATIENTS WITH CHRONIC KIDNEY DISEASE ST. I-III

*О.М. Лобода*

**Abstract.** The efficacy of using moxonidine (200-600 mg) was investigated in 35 patients with chronic kidney disease (CKD) of stages I-III and resistant arterial hypertension (AH). Arterial pressure (AP) was measured prior to and in 3 month of moxonidine treatment. After the termination of treatment systolic AP reduced significantly from  $153,6 \pm 8,1$  to  $130,7 \pm 4,6$  mmHg ( $p < 0,001$ ). Diastolic AP also showed a significant decrease from  $96,7 \pm 2,4$  to  $80,9 \pm 2,6$  mmHg ( $p < 0,001$ ). 29 patients (83 %) achieved a special purpose level of AP – 130/80 mmHg and less. Moxonidine was tolerated by all the patients and may be recommended for the treatment of resistant AH with CKD of stages I-III.

**Key words:** hypertension, chronic kidney disease, moxonidine

SI “Institute of Nephrology of the AMS of Ukraine” (Kyiv, Ukraine)

Рецензент – проф. Л.О. Зуб

Buk. Med. Herald. – 2012. – Vol. 16, № 3 (63), part 2. – P. 152-154

Надійшла до редакції 07.08.2012 року

УДК 615.33-053:616.61:612.014.46

*В.И. Мамчур, Н.В. Хомяк, В.И. Опрышко, Е.В. Хомяк, К.А. Сквирская,  
Л.И. Шпак, Л.Б. Бережная*

## АНТИБИОТИКИ: ВОЗРАСТНЫЕ АСПЕКТЫ НЕФРОТОКСИЧНОСТИ

ГУ «Днепропетровская медицинская академия МЗ Украины»,  
Областной госпиталь инвалидов Великой Отечественной войны, г. Днепропетровск, Украина

**Резюме.** В кратком обзоре проанализированы возрастные аспекты нефротоксичности при антибиотикотерапии, основные ее патофизиологические механиз-

мы, способы диагностики, профилактики и коррекции нефропатии.

**Ключевые слова:** антибиотики, нефротоксичность, побочные эффекты.

Как известно, почки – орган, высокочувствительный к различным повреждающим факторам из-за своей высокой фильтрационной активности. Большая часть лекарственных средств (ЛС), особенно гидрофильных и их метаболитов, элиминируется через почки путем гломерулярной фильтрации и тубулярной секреции благодаря сети перитубулярных капилляров. Эти особенности фармакокинетики ЛС способствуют появлению проблем, связанных с нефротоксичностью (НТ): она является причиной от 18 до 27 % случаев острой почечной недостаточности (ОПН) в популяции [1] и до 60 % – в стационаре [2]. Особенно возрастает риск медикаментозной НТ у детей и больных пожилого возраста [3-5], достигая у последних 66 % [5], в частности при использовании аминогликозидов (АГ) и цефалоспоринов (ЦС) [4].

Патофизиологическими механизмами поражения почек при использовании антиинфекционных препаратов у взрослых наиболее часто являются токсическое воздействие на эпителий канальцев (АГ, амфотерицин В), воспаление – острый интерстициальный нефрит или гломерулонефрит ( $\beta$ -лактамы, хинолоны, ванкомицин), кристаллическая нефропатия (ципрофлоксацин, ампициллин, сульфаниламиды и др.). Токсическое воздействие ЛС на эпителий клубочков является дозозависимым и обусловлено блокированием функции митохондрий (так, АГ угнетают активность фосфолипаз, сфингомиелиназ и АТФаз), нарушением транспорта через стенку канальцев, а также образованием свободных радикалов и развитием оксидативного стресса. При введении гентамицина даже в средних дозах проявляются морфологические признаки поражения почек (набухание проксимальных канальцев, исчезновение ворсинок щеточной каймы, изменения внутриклеточных органелл). Острый интерстициальный нефрит (вследствие аллергической реакции) развивается независимо от величины введенной дозы препарата: ЛС воздействуют как антигены, вызывающие иммунную реакцию в интерстиции; важно, что классические симптомы реакции гиперчувствительности (лихорадка, сыпь и эозинофилия) наблюдаются не всегда. При неосторожном или ошибочном применении тетрациклинов в большой дозе (более 2 г в день) может развиваться тубулотоксичность (тубулярный некроз) с клини-

кой ОПН и необходимостью, в отдельных случаях, гемодиализа. Кристаллическая нефропатия и, как следствие, почечная недостаточность могут развиваться вследствие приема препаратов, образующих нерастворимые в моче кристаллы, выпадающие в осадок в просвете дистальных извитых канальцев, вызывая их обтурацию и реакцию со стороны интерстиция. Вероятность выпадения кристаллов в осадок зависит от концентрации препарата в моче и ее рН, причем риск кристаллической нефропатии у пациентов с дефицитом объема циркулирующей крови и уже имеющейся почечной недостаточностью является максимальным [3, 5].

Значительно хуже изучены патогенетические аспекты НТ антибиотиков у детей. Есть данные, что следствием введения АГ, амфотерицина В и ЦС у детей может быть острый тубулярный некроз. Как и у взрослых пациентов, острый тубуло-интерстициальный нефрит может быть вызван пенициллинами, ЦС, рифампицином [9].

Несмотря на то, что почечная недостаточность, как правило, исчезает после отмены этиотропных препаратов, данное осложнение может быть опасным и потребовать дорогостоящего лечения, включая госпитализацию. Поэтому, с учетом значимости проблемы, большое внимание уделяется разработке профилактических мероприятий при применении потенциально нефротоксических препаратов и поиску диагностических маркеров НТ.

С целью профилактики прежде всего должны учитываться факторы риска развития нефротоксических реакций, которыми при антибиотикотерапии, со стороны больного, являются дефицит объема циркулирующей крови, возраст старше 60 лет, воздействие нескольких нефротоксинов одновременно, наличие почечной недостаточности (скорости клубочковой фильтрации (СКФ)  $<60$  мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>) или коморбидного фона (сахарный диабет, сердечная недостаточность и др.) [5].

Меры профилактики НТ включают в себя несколько направлений. Во-первых, при ее высоких рисках стараются избежать назначения предположительно опасных препаратов. Например, при необходимости воздействия на грам-отрицательную флору из группы ЦС можно ис-

пользовать цефоперазон, который практически не оказывает влияния на СКФ; т.к. он в основном выводится с желчью, его можно применять при почечной недостаточности (кроме ее тяжелого течения), в т.ч. у новорожденных. Во-вторых, исключают одновременное назначение потенциально опасных антибиотиков и других нефротоксичных ЛС (ванкомицина, петлевых диуретиков, амфотерицина В, нестероидных противовоспалительных средств, рентген-контрастных препаратов) [4]. В некоторых случаях рациональна модификация схемы введения препаратов. Так, для одной из самых нефротоксичных групп антибиотиков – АГ – и у взрослых, и у детей изучена возможность однократного введения суточной дозы (гентамицина, тобрамицина и др.). При хорошей клинической эффективности эта схема превосходит по безопасности, в том числе в плане НТ, их 2-3-разовое применение, возможно, за счет более длительного «отмывочного» периода [3, 4, 9].

Особое внимание в профилактике необратимого поражения почек уделяется оценке их функции до начала лечения и в динамике, с учетом ее результатов при необходимости осуществляется коррекция дозы ЛС, т.к. НТ, как правило, является дозо-зависимым осложнением. Кроме того,  $T_{1/2}$  ряда антимикробных препаратов при почечной недостаточности может удлиниться в несколько раз, поэтому возможна кумуляция выводимых с мочой препаратов с развитием их общетоксических эффектов. Ведущим способом оценки функции почек является определение уровня креатинина и расчет СКФ [6] по формулам Кокрофта-Холта (у взрослых) и Шварца (у детей) [5]. В соответствии с рекомендациями Европейской ассоциации урологов (2010), при назначении большинства антибиотиков не требуется коррекция дозы при СКФ более 20-30 мл/мин. При использовании АГ или комбинированной антибиотикотерапии опасность медикаментозной НТ повышена даже при СКФ 30-60 мл/мин, поэтому перед назначением препаратов, которые активно выводятся с мочой (АГ,  $\beta$ -лактамы и др.), необходимо определить клиренс креатинина и при его существенном снижении либо уменьшить суточные дозы антибиотиков, либо, не снижая дозу, увеличить интервалы между отдельными введениями препаратов [4].

Обращает на себя внимание, что неадекватный лабораторный мониторинг в процессе лечения имел место в 36 % случаев всех побочных реакций на ЛС, которые можно было бы предотвратить [7]. В связи с этим не только до, но и после назначения или повышения дозы нефротоксических препаратов, особенно при долгосрочном лечении пациентов с факторами риска поражения почек, целесообразно контролировать уровень креатинина в сыворотке крови. Повышение на 50 % от исходного или более чем на 0,04 ммоль/л при исходных показателях менее 0,180 ммоль/л либо более чем на 0,090 ммоль/л при исходном уровне свыше 0,177 ммоль/л счи-

тается биохимическим критерием развития почечной недостаточности [5]. В то же время необходимо учитывать, что классические признаки нефропатии (повышение уровня мочевины и креатинина сыворотки более чем на 20 %), особенно в детском возрасте, выявляются лишь при уже существенном поражении почек. В соответствии с этим, при высоких рисках НТ целесообразно использование и других показателей. Патогномичными для поражения проксимальных канальцев (мишень для токсического воздействия АГ, в частности) считают [3] появление в моче микроглобулинов ( $\beta_2$ -микроглобулина и  $\gamma_1$ -микроглобулина, которые в норме почти полностью реабсорбируются и катаболизируются проксимальными канальцами), повышение уровня N-ацетил- $\beta$ -глюкозаминидазы, а также потерю фильтрующихся клубочками белков с массой больше 33 КД. Эти маркеры обнаруживаются после 5-7 дней лечения, умеренно выражены и их изменения обратимы. С целью же раннего (около суток) обнаружения острого поражения почек рекомендуют определение молекул повреждения почек (КИМ-1), липокаина [6], чувствительного биомаркера НТ – ванина-1 [8].

С учетом высокой частоты развития нефротоксических побочных эффектов медикаментозной терапии большое внимание уделяется разработке способов нефропротекции. Одним из наиболее эффективных способов является улучшение почечного кровотока с помощью ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента [6], разрабатываются способы метаболической коррекции нефропатии [2].

#### Литература

1. Detection and management of nephrotoxicity during drug development / M. Loghman-Adham, C.I. Kiu Weber, C. Ciorciaro [et al.] // *Expert Opin / Drug Saf.* – 2012. – Vol. 4, № 11. – P. 581-596.
2. Potential renoprotective effects of silymarin against nephrotoxic drugs: a review of literature / S. Dashti-Khavidaki, F. Shahbazi, H. Khalili [et al.] // *J. Pharm. Sci.* – 2012. – Vol. 1, № 15. – P. 112-123.
3. Постников С.С. Токсические эффекты антибиотиков // *Практика педиатра.* – 2006. – Режим доступа: <http://medi.ru/doc/j01060618.htm>.
4. Практическое руководство по антиинфекционной химиотерапии / Под ред. Л.С. Страчунского, Ю.Б. Белоусова, С.Н. Козлова // Режим доступа: <http://www.antibiotic.ru/>.
5. Борис Б. Медикаментозная нефротоксичность / Б. Борис // *Мед. світу.* – 2008. – Режим доступа: <http://msvitu.com/archive/2008/october/article-3-ru.php>.
6. Иванов Д.Д. Антибиотики в нефрологии / Д.Д. Иванов // *Здоров'я України.* – 2011. – № 21. – С. 274.
7. Incidence and preventability of adverse drug events among older persons in the ambulatory setting / J.H. Gurwitz, T.S. Field, L.R. Harrold [et al.] // *JAMA.* – 2003. – № 289. – P. 1107-1116.

8. Hosohata K. Urinary vanin-1 as a novel biomarker for early detection of drug-induced acute kidney injury / K. Hosohata, H. Ando, A. Fujimura // J. Pharmacol. Exp. Ther. – 2012. – Vol. 3, № 341. – P. 656-662.
9. Ghuysen M.S. Les medicaments dangereux pour le rein / M.S. Ghuysen // Archives de pediatrie. – 2005. – № 12. – P. 728-730.

### АНТИБІОТИКИ: ВІКОВІ АСПЕКТИ НЕФРОТОКСИЧНОСТІ

*В.Й. Мамчур, Н.В. Хомяк, В.І. Опрішко, О.В. Хомяк, К.О. Сквірська,  
Л.І. Шпак, Л.Б. Бережна*

**Резюме.** У короткому огляді проаналізовані вікові аспекти нефротоксичності при антибіотикотерапії, головні її патофізіологічні механізми, способи діагностики, профілактики та корекції нефропатії.

**Ключові слова:** антибіотики, нефротоксичність, побічні ефекти.

### ANTIBIOTICS: AGE-SPECIFIC ASPECTS OF NEPHROTOXICITY

*V.I. Mamchur, N.V. Khomyak, V.I. Opryshko, Ye.V. Khomyak, K.O. Skvirskaya,  
L.I. Shpak, L.B. Berezhnaya*

**Abstract.** Age-specific aspects of nephrotoxicity with antibiotic therapy, its main pathophysiological mechanisms, methods of diagnosis, prevention and correction of nephropathy have been analyzed in a brief review.

**Key words:** antibiotics, nephrotoxicity, side effects.

SI “Medical Academy of Ukraine’s MHC” (Dnepropetrovsk)  
Regional Hospital for Disabled Veterans of the Great Patriotic War (Dnepropetrovsk, Ukraine)

Рецензент – проф. І.І. Заморський

Buk. Med. Herald. – 2012. – Vol. 16, № 3 (63), part 2. – P. 155-157

Надійшла до редакції 10.08.2012 року

© В.И. Мамчур, Н.В. Хомяк, В.И. Опрышко, Е.В. Хомяк, К.А. Сквирская, Л.И. Шпак, Л.Б. Бережная, 2012

УДК 616.12-008.331.1:616-008.9

*І.В. Мартинів, І.Г. Купновицька*

## ВПЛИВ ГОМОЦИСТЕЇНУ НА ПЕРЕБІГ АРТЕРІАЛЬНОЇ ГІПЕРТЕНЗІЇ

Івано-Франківський національний медичний університет, Україна

**Резюме.** У 144 хворих на артеріальну гіпертензію (АГ) II стадії (72 пацієнти з гіпертонічною хворобою (ГХ) і 72 хворих на симптоматичну артеріальну ренопаренхімну гіпертензію (САРГ)) вивчали взаємозв'язок між показниками артеріального тиску, рівнем мікроальбумінурії (МАУ), екскреції  $\beta_2$ -мікроглобулінурії, показниками ліпідограми і рівнем гомоцистеїну в сироватці крові. Встановлено, що хворі на САРГ мають вищі рівні діастолічного артеріального тиску вночі, що призводить до вираженішої мікроальбумінурії і екскреції  $\beta_2$ -мікроглобуліну із сечею. Пацієнтам з ГХ характерні

більш вищі рівні проатерогенних ліпопротеїнів і загального холестерину, а пацієнтам із САРГ – тригліцеридів. У більшості осіб відмічено підвищення рівня гомоцистеїну сироватки крові, причому вираженіше в пацієнтів із САРГ. Гомоцистеїн проявляє нефротоксичну дію, що призводить до швидшого і глибшого ураження функціонального апарату нирок і супроводжується більш агресивним перебігом АГ і раннім розвитком ускладнень.

**Ключові слова:** артеріальна гіпертензія, мікроглобулінурія,  $\beta_2$ -мікроглобулінурія, гомоцистеїн.

**Вступ.** Артеріальна гіпертензія (АГ) на сьогоднішній день посідає одне з перших місць за розповсюдженістю, соціальною значимістю та розвитком ускладнень у світі та Україні зокрема. Доведеним є чіткий взаємозв'язок між високим рівнем артеріального тиску (АТ) та функціональним станом нирок, який має вигляд порочного кола – АГ є одним із найбільш вагомих факторів, які призводять до ураження функціонального апарату нирок і разом з тим будь-яке пошкодження нирок супроводжується підвищенням АТ [7].

Незважаючи на наявність великого арсеналу засобів, направлених на зниження АТ і запобігання негативному впливу на органи-мішені, у практичній медицині і надалі існує проблема адекватного лікування АГ. Тому постійно проводиться вивчення нових факторів ризику, а також розробляються шляхи їх корекції.

Велика увага в даний час приділяється рівню гомоцистеїну (ГЦ) сироватки крові. Для нормального функціонування організму є необхідний низький вміст цієї потенційно цитотоксичної амі-

нокислоти – <10 мкмоль/л. Близько 30% ГЦ знаходиться у вільному, не зв'язаному з білками стані. Ця вільна фракція легко фільтрується через базальну мембрану клубочків, 99,5 % її реабсорбується і підлягає перетворенню в клітинах каналців нирок [2]. Експериментально доведеним є прямий нефротоксичний вплив ГЦ на функціональний апарат нирок [7]. Крім того, у дослідженні Hoorn Study показано, що гіпергомоцистеїнемія є незалежною детермінантою розвитку мікроальбурії (МАУ) серед осіб, що не хворіють на цукровий діабет [8]. Але на сьогоднішній день достеменно не відомо патогенетичного взаємозв'язку між рівнем гомотеїну та функціональним станом нирок у хворих на АГ.

**Мета дослідження.** Вивчення впливу гіпергомоцистеїнемії на перебіг артеріальної гіпертензії, ураження нирок, а також її взаємозв'язок з іншими традиційними факторами ризику.

**Матеріал і методи.** Обстежено 144 хворих на АГ II стадії віком від 24 до 72 років (середній вік  $55,6 \pm 1,34$  року), які проходили стаціонарне лікування у кардіологічному відділенні Центральної міської клінічної лікарні м. Івано-Франківська. Середня тривалість АГ становила  $8,3 \pm 1,96$  року. Всі пацієнти до початку дослідження не отримували антигіпертензивної терапії. У дослідження не включали хворих на АГ III стадії, з вторинними АГ, окрім ренопаренхімною, із серцевою недостатністю II Б стадії, із систолічною дисфункцією лівого шлуночка, хронічною нирковою недостатністю III-IV ст., некомпенсованим цукровим діабетом, з ураженням печінки, онкологічними захворюваннями, психічними розладами, вагітних або матерів-годувальниць. Досліджувані особи були розподілені на дві групи пацієнтів: I – 72 хворих на АГ II стадії, а II – 72 пацієнти із симптоматичною артеріальною ренопаренхімною гіпертензією (СРАГ) II стадії на тлі сечокам'яної хвороби. Крім того, обстежена група з 10 практично здорових осіб (ПЗ), відповідного віку та статі.

Всім пацієнтам проводили добове моніторування (ДМАТ) за допомогою апарата Cardiotens-01 («Meditech», Угорщина). Окрім загальноклінічних методів обстежень, всім особам імуноферментним методом визначали рівень ГЦ у плазмі крові за допомогою реактиву Axis-Shield (Великобританія), ліпідограму, рівень МАУ,  $\beta_2$ -мікроглобулінурії ( $\beta_2$ -МГ) у сироватці крові за допомогою реактивів ORGenTec GmbH (Німеччина). Оцінку функції нирок проводили шляхом визначення швидкості клубочкової фільтрації (ШКФ) розрахунковим методом за допомогою формули Cockcroft-Gault (Cockcroft, Gault, 1976).

Результати досліджень обробляли статистично за допомогою програми Statistica 8,0 з обчислюванням середньої арифметичної похибки, використанням t-критерію Стьюдента та проведенням кореляційного аналізу.

**Результати дослідження та їх обговорення.** За даними проведеного ДМАТ констатовано, що перебіг АГ у пацієнтів із СРАГ має дещо інший

перебіг, аніж у хворих на АГ. Так, для них характерними є вищі рівні діастолічного тиску (ДАТ), особливо в пасивний період доби –  $104,66 \pm 3,46$  мм рт.ст. супроти  $81,13 \pm 2,28$  мм рт.ст. у хворих на АГ у цей же часовий інтервал ( $p < 0,001$ ). Установлено також відмінність і в рівнях систолічного АТ (САТ). У пацієнтів із СРАГ цей показник вищий вночі –  $163,4 \pm 3,96$  мм рт.ст. супроти  $155,33 \pm 4,02$  мм рт.ст. у хворих на АГ ( $p < 0,05$ ). В активний період доби відмічено тенденцію до вищих рівнів САТ у пацієнтів I групи ( $p > 0,05$ ).

Рівень креатиніну в сироватці крові достовірно вищий в обох досліджуваних групах ( $p < 0,001$ ), але в пацієнтів з СРАГ цей показник на  $10,78$  % вищий ( $p < 0,01$ ). Відповідно швидкість клубочкової фільтрації (ШКФ) менша –  $72,20 \pm 1,41$  мл/хв супроти  $76,96 \pm 1,34$  мл/хв у групі хворих з АГ ( $p < 0,05$ ) і вірогідно менша в обох групах хворих, аніж у здорових ( $p < 0,001$ ), що свідчить про більше ураження нирок у пацієнтів із СРАГ.

На сьогоднішній день МАУ є найбільш надійним доклінічним критерієм пошкодження ниркових клубочків і маркером максимальної ймовірності розвитку хронічної серцевої недостатності, гострого інфаркту міокарда та інсульту у хворих на АГ [3]. У нашому дослідженні виявлено вірогідно вищі рівні МАУ порівняно зі здоровими ( $p < 0,001$ ) – у  $3,35$  разів в осіб I групи і в  $6,62$  разів в II групі. Очевидно, що в пацієнтів II групи МАУ була вищою на  $67,7$  %, аніж у хворих на АГ ( $p < 0,01$ ) і становила  $74,3 \pm 11,7$  мг/добу. При проведенні кореляційного аналізу виявлено вірогідний зв'язок між рівнем САТ та МАУ, який виразніший у пацієнтів з АГ ( $r = 0,47$ ,  $p < 0,001$  та  $r = 0,36$ ,  $p < 0,01$ ). Між рівнем ДАТ та МАУ сильніший кореляційний зв'язок був виявлений, навпаки, у хворих на СРАГ ( $r = 0,22$ ,  $p > 0,05$  і  $r = 0,12$ ,  $p > 0,05$  відповідно). Тривала та виражена вазоконстрикція судин ниркових клубочків погіршує функцію нирок, що супроводжується зростанням екскреції МАУ із сечею, а також пояснює вищі рівні ДАТ у цих пацієнтів, аніж у пацієнтів з АГ. У хворих на АГ виявлено кореляційний зворотний зв'язок між рівнем МАУ та ШКФ ( $r = 0,28$ ,  $p < 0,05$ ), у пацієнтів із СРАГ цей зв'язок слабший ( $r = 0,19$ ,  $p > 0,05$ ).

Очевидно, підвищена екскреція МАУ є наслідком порушення міжклітинної взаємодії в капілярних петлях ниркових клубочків, пов'язаної з глобальною дисфункцією гломерулярних ендотеліоцитів [3, 6].

$\beta_2$ -МГ – є одним із маркерів порушення функції каналцевого апарату нирок. Підвищений рівень  $\beta_2$ -МГ реєструвався в  $63,3$  % пацієнтів з АГ і у  $86,7$  % осіб II групи і становив відповідно  $0,897 \pm 0,218$  мкг/мл і  $2,45 \pm 0,58$  мкг/мл ( $p < 0,001$ ). Отже, рівень  $\beta_2$ -МГ був вищим у  $2,7$  разів у хворих на СРАГ, аніж у хворих на АГ ( $p < 0,001$ ), що свідчить про значиміше ураження і каналцевого апарату нирок, оскільки на рівень добової екскреції  $\beta_2$ -МГ при АГ більший вплив має порушення внутрішньониркової, аніж центральної гемодина-

міки [1]. У пацієнтів I групи встановлено позитивний кореляційний взаємозв'язок між рівнями САТ і ДАТ та  $\beta_2$ -МГ – ( $r=0,73$ ,  $p<0,001$  і  $r=0,47$ ,  $p<0,05$ ) відповідно. Для хворих на САРГ такий взаємозв'язок характерний лише для САТ ( $r=0,64$ ,  $p<0,01$ ). Механізми формування надлишкової екскреції  $\beta_2$ -МГ може бути надлишкова фільтрація даного білка через гломерулярний фільтр, що перевищує допустимий бар'єр його реабсорбції епітелієм проксимальних каналців, а також порушення зворотного захвату  $\beta_2$ -МГ каналцями нирок внаслідок патологічних змін внутрішньониркової гемодинаміки, і в тому ж числі в навколканалцевих капілярах і тонуса еферентних артеріол. Імовірно є нефротоксичний ефект «профільтрованого» альбуміну на тубулоінтерстиціальну тканину з подальшим формуванням інтерстиціального фіброзу. Власне, ці механізми формують ураження каналцевого апарату нирок, що поряд із порушенням клубочкової фільтрації призводить до формування і прогресування гіпертензивної нефропатії [1, 5].

При оцінці ліпідного спектра крові виявлено, що всі показники ліпідограми були вірогідно вищими в обох групах пацієнтів порівняно з ПЗ ( $p<0,001$ ). Але в пацієнтів з ЕГ рівень загального холестерину (ЗХ) був на 14,1 % вищим, ніж у хворих на САРГ ( $p<0,01$ ). Аналогічно відмічено на 17,3 % вищий рівень ліпопротеїдів низької щільності (ЛПНЩ) у цих же пацієнтів ( $p<0,01$ ). Рівень тригліцеридів (ТГ) був вищим у 1,63 раза у хворих на САРГ. Рівні ліпопротеїнів високої щільності (ЛПВЩ) суттєво не відрізнялися в обох групах досліджуваних, але були практично в 1,5 раза нижчими порівняно з практично здоровими особами. Отже, пацієнтам з ЕГ властиві виражені порушення ліпідного спектра крові (окрім рівня тригліцеридів) порівняно з хворими на САРГ. А значно вищий ризик серцево-судинних ускладнень характерний є для пацієнтів із дисфункцією нирок [7].

У переважної більшості пацієнтів з АГ визначено підвищений рівень ГЦ сироватки крові. Так, нормальний рівень ГЦ ( $<10$  мкмоль/л) мали лише 7 % хворих на ЕГ. Серед хворих на САРГ таких не виявлено. У пацієнтів із САРГ рівень ГЦ у сироватці крові був вірогідно вищим, ніж у хворих на ЕГ –  $19,96\pm 0,58$  супроти  $16,73\pm 0,49$  мкмоль/л ( $p<0,01$ ). При проведенні кореляційного аналізу у хворих на САРГ встановлено пряму кореляцію між рівнем ГЦ та САТ ( $r=0,42$ ,  $p<0,01$ ), рівнем ТГ ( $r=0,55$ ,  $p<0,01$ ). У пацієнтів обох груп рівень ГЦ прямо корелював з рівнем ЗХ ( $r=0,36$ ,  $p<0,01$  і  $r=0,47$ ,  $p<0,01$ ) відповідно та з рівнем ЛПНЩ ( $r=0,42$ ,  $p<0,01$ ,  $r=0,57$ ,  $p<0,01$ ). Цікавим є виявлений прямий кореляційний середньої сили зв'язок між МАУ і ЗХ у хворих на ЕГ ( $r=0,65$ ,  $p<0,001$ ). У пацієнтів із САРГ цей зв'язок значно слабший ( $r=0,28$ ,  $p<0,05$ ). І навпаки, у цих осіб виявлені позитивні кореляційні зв'язки між рівнем МАУ та ГЦ ( $r=0,45$ ,  $p<0,01$ ), між рівнем  $\beta_2$ -МГ та ГЦ ( $r=0,56$ ,  $p<0,01$ ), у той час як для

пацієнтів з ЕГ він був значно слабшим. Очевидно, гіпергомоцистеїнемія володіє не тільки токсичною дією на ендотелій судин (ниркових зокрема) [8, 9, 10], але й у сукупності з атерогенними фракціями ліпідів проявляє синергічний проатеросклеротичний вплив. Тому, у пацієнтів із САРГ перебіг АГ є агресивніший, і зі зниженням функції нирок різко зростає кількість кардіоваскулярних подій.

### Висновки

1. У хворих на артеріальну гіпертензію з патологією нирок має місце агресивніший перебіг хвороби як щодо рівнів систолічного артеріального тиску і діастолічного артеріального тиску, особливо в нічний період, так і з боку функціонального стану нирок.

2. Хворим на гіпертонічну хворобу притаманні вищі рівні загального холестерину та проатерогенних фракцій ліпопротеїнів, а в пацієнтів із симптоматичною артеріальною ренопаренхімною гіпертензією виявлено вищі рівні тригліцеридів при практично однакових рівнях антисклеротичних ліпопротеїнів високої щільності в обох групах пацієнтів.

3. Більшість хворих на артеріальну гіпертензію мають підвищений рівень гомоцистеїну в сироватці крові. У пацієнтів із симптоматичною артеріальною ренопаренхімною гіпертензією рівень гомоцистеїну практично на 25 % вищий, ніж у хворих на гіпертонічну хворобу, що прямо корелює з тяжкістю перебігу захворювання, здійснює нефротоксичний вплив, який проявляється зростанням мікроальбумінурії, збільшенням екскреції  $\beta_2$ -мікроглобулінів.

**Перспективи подальших досліджень.** У подальшому планується пошук нових методик лікування, які б ефективно знижували рівень гомоцистеїну в пацієнтів із гіпертонічною хворобою.

### Література

1. Коркушко О.В. Клінічно-діагностичне та прогностичне значення гіпербета-2-мікроглобулінурії у процесі формування нефропатії при гіпертонічній хворобі / О.В. Коркушко, Р.Л. Кулич // Acta Medica Lviv. – 2008, додаток 1. – № XIV. – С. 95-102.
2. Мурашко Н.К. Гипергомоцистеинемия как фактор риска сосудистых событий / Н.К. Мурашко, П.П. Кравчун // Здоров'я України. – 2009. – № 6 (211). – С. 66-67.
3. Мухин Н.А. Микроальбуминурия – универсальный маркер неблагоприятного прогноза / Н.А. Мухин, В.В. Фомин, С.В. Моисеев // Клини. мед. – 2008. – № 11. – С. 4-9.
4. Мухин І.В. Гомоцистеїн при кардіоваскулярній патології, асоційованій і не асоційованій з хронічною нирковою недостатністю / І.В. Мухин, І.М. Родін // Кровообіг та гемостаз. – 2008. – № 1. – С. 67-71.
5. Поливода С.Н. Клинико-диагностическое значение  $\beta_2$ -микроглобулинурии как доклинического маркера гипертензивной нефропатии /

- С.Н. Поливода, А.А. Черепок, Р.Л. Кулинич // Укр. кардіол. ж. – 2006. – № 2. – С. 64-68.
6. Радченко Г.Д. Особливості ураження нирок та серця у хворих з есенціальною та ренопаренхіматозною артеріальною гіпертензією / Г.Д. Радченко, В.М. Граніч, Г.В. Пономарьова // Укр. кардіол. ж. – 2005. – № 1. – С. 49-53.
7. Сіренко Ю.М. Артеріальна гіпертензія / Юрій Миколайович Сіренко. – Донецьк: Издательський дом «Заславський», 2010. – 384 с.
8. Hyperhomocysteinemia predicts cardiovascular outcomes in hemodialysis patients / F.Mallamaci, C.Zoccali, G. Tripepi [et al.] // *Kidney Int.* – 2002. – Vol. 61. – P. 609-614.
9. Facts and recommendations about total homocysteine determinations: an expert opinion / H. Refsum [et al.] // *Clinical chemistry.* – 2004. – Vol. 50, № 1. – P. 3-32.
10. Sunder-Plassmann G. Approaching the End of the Homocysteine Hype? / G. Sunder-Plassmann, W.C. Winkelmayr, M. Fudinger // *Am. J. of Kidney Disease* – 2008. – Vol. 51, № 4). – P. 549-553.

## ВЛИЯНИЕ ГОМОЦИСТЕИНА НА ТЕЧЕНИЕ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ

*И.В. Мартынив, И.Г. Купновицкая*

**Резюме.** У 144 больных на артериальную гипертензию II стадии (72 пациента с гипертонической болезнью (ГБ) и 72 больных на симптоматическую артериальную ренопаренхимную гипертензию, САРГ) изучали взаимосвязь между показателями артериального давления, уровнем микроальбуминурии, экскреции  $\beta_2$ -микроглобулинурии, показателями липидограммы и уровнем гомоцистеина в сыворотке крови. Установлено, что больные с САРГ имеют более высокие уровни диастолического артериального давления ночью, что приводит к более высоким уровням микроальбуминурии и экскреции  $\beta_2$ -микроглобулина с мочой. Для пациентов с ГБ характерны более высокие уровни проатерогенных липопротеинов и общего холестерина, а для пациентов с САРГ – триглицеридов. У большинства больных отмечено повышение уровня гомоцистеина сыворотки крови, причем выше у пациентов с САРГ. Гомоцистеин проявляет нефротоксическое действие, что приводит к более быстрому и глубокому поражению функционального аппарата почек и сопровождается более агрессивным протеканием артериальной гипертензии и ранним развитием осложнений.

**Ключевые слова:** артериальная гипертензия, микроглобулинурия,  $\beta_2$ -микроглобулинурия, гомоцистеин.

## THE EFFECT OF HOMOCYSTEINE ON THE COURSE OF ARTERIAL HYPERTENSION

*I.V. Martyniv, I.H. Kupnovyts'ka*

**Abstract:** In 144 patients with stage II hypertension (72 patients with essential hypertension (EH) and 72 patients with symptomatic arterial renoparenchymal hypertension (SARH)) a relationship between the blood pressure indices, the level of microalbuminuria, urinary  $\beta_2$ -microglobulinuria, indicators of the lipid profile and the blood serum level of homocysteine has been studied. It has been found out that patients with SARH have higher levels of diastolic blood pressure at night, which leads to more elevated levels of microalbuminuria and the levels of  $\beta_2$ -microglobulin in the urine. Patients with EH are characterized with higher levels of proatherogenic lipoproteins and total cholesterol, and patients with SARH - by higher levels of triglycerides. The majority of patients had an elevated level of homocysteine in the blood serum, it being more evident in patients with SARH. Homocysteine exhibits a nephrotoxic effect, which leads to a more rapid and deeper affection of the functional apparatus of the kidneys and is accompanied with a more aggressive AH course and an early development of complications.

**Key words:** arterial hypertension, microglobulinuria,  $\beta_2$ -microglobulinuria, homocysteine.

National Medical University (Ivano-Frankivsk, Ukraine)

Рецензент – проф. І.І. Заморський

Buk. Med. Herald. – 2012. – Vol. 16, № 3 (63), part 2. – P. 157-160

Надійшла до редакції 08.08.2012 року



УДК 615.254.7.015

*Н.Ф. Маслова, А.С. Шаламай\****ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА ФЛАРОСУКЦИНА – НОВОГО КОМБИНИРОВАННОГО ПРЕПАРАТА ДЛЯ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ И УДАЛЕНИЯ МОЧЕВЫХ КОНКРЕМЕНТОВ**ГП «Государственный научный центр лекарственных средств (ГНЦЛС)», г. Харьков,  
ЗАО НПЦ Борщаговский ХФЗ\*, г. Киев, Украина

**Резюме.** В опытах на крысах установлено, что фларосукцин при кислотном уролитиазе тормозит образование мочевых конкрементов, снижает повышенную плотность мочи до уровня нормы, обладает мочегонным действием и по эффекту превосходит препарат фитолизин, паста («Herbarol», Польша).

**Ключевые слова:** экспериментальный уролитиаз, фларосукцин.

**Введение.** Одной из причин, приводящей к развитию почечной недостаточности, особенно хронической, является мочекаменная болезнь (МКБ) - широко распространенное заболевание, склонное к тяжелому течению и рецидивам. Заболеваемость МКБ охватывает практически все возрастные группы и может диагностироваться как у семимесячного ребенка, так и у человека старческого возраста. В 68 % случаев МКБ развивается в наиболее трудоспособном возрасте (20-60 лет). Хотя настораживает тот факт, что чаще мочекаменная болезнь стала диагностироваться у детей грудничкового возраста [1, 7]. В последние десятилетия отмечена тенденция к увеличению частоты этого заболевания.

Из групп препаратов, предназначенных для выведения и торможения образования мочевых конкрементов при лечении МКБ, наиболее широкое применение нашли диуретические и спазмолитические средства растительного происхождения, как у взрослых пациентов, так и у детей [4], однако, их арсенал недостаточный.

**Цель исследования.** Изучить фармакологические свойства фларосукцина – нового комбинированного препарата при экспериментальном уролитиазе с целью предупреждения образования мочевых конкрементов и их выведения.

**Материал и методы.** Объектом изучения явился оригинальный комбинированный препарат фларосукцин на основе экстрактов лекарственных растений астрагала серпоплодного, листьев березы и цветов липы и буферной смеси, в состав которой входят сукцинаты натрия, калия и магния в форме суспензий.

В качестве препарата сравнения использовали блемарен производства фирмы «Espanma», в суточной терапевтической дозе 1,5 г/кг, рассчитанной с помощью коэффициента пересчета доз Рыболовлева Ю.Р. [3]. Изучаемый комплекс вводили в диапазоне доз от 0,5 г/кг до 1,5 г/кг. В эксперимент животных брали утром натощак, рН мочи определяли с помощью полосок для определения рН (Hexa Phan, Pliva-Lachema, Чехия) до введения препаратов и через 1 и 4 часа после их введения.

Экспериментальное образование камней у крыс вызывали с помощью оперативного введения в мочевой пузырь животных инородного тела (диска, средней массой 30 мг) и ежедневного внутрижелудочного применения литогенного вещества (1 % раствор этиленгликоля) в дозе 6 мл в течение 18 дней [2, 5]. Использованы белые беспородные крысы обоего пола массой 220-250 г. В качестве препарата сравнения в этой серии опытов применяли фитолизин, паста («Herbarol», Польша). Определяли рН и удельную плотность мочи исходную и на 18-е сутки эксперимента, массу животных, коэффициент массы почек, массу извлеченного из мочевого пузыря диска.

Статистическую обработку результатов проводили с помощью пакета прикладных статистических программ «Primer Biostatistics», «Sigmastat» (США, 1994).

**Результаты исследования и их обсуждение.** При пероральном приеме цитратов натрия, калия и магния можно достичь дозозависимого ощелачивания мочи, что будет способствовать повышению степени диссоциации, а вместе с тем – растворения мочевой кислоты или цистина. Вместе с тем, работами Thomas J. и соавт. установлено, что аналогичное влияние на развитие мочекаменной болезни оказывают не только цитраты, но и сукцинаты [6].

В связи с вышеуказанным, в состав препарата, предназначенного для лечения заболеваний почек, в том числе мочекаменной болезни, был введен буферный комплекс, состоящий из сукцинатов натрия, калия и магния.

Из данных, представленных на рисунке 1, следует, что применение комплекса сукцинатов калия, натрия и магния во всех трех изученных дозах приводит к изменению рН мочи в сторону нейтральных и слабощелочных значений. Применение комплекса в дозе 0,5 г/кг сдвигает рН мочи к 1 часу наблюдения на 19 %, а к 4 часу превышает исходный уровень на 29%. В дозе 0,75 г/кг указанный комплекс оказывает аналогичное действие, практически не отличаясь от введения его в предыдущей дозе. Введение животным буфер-

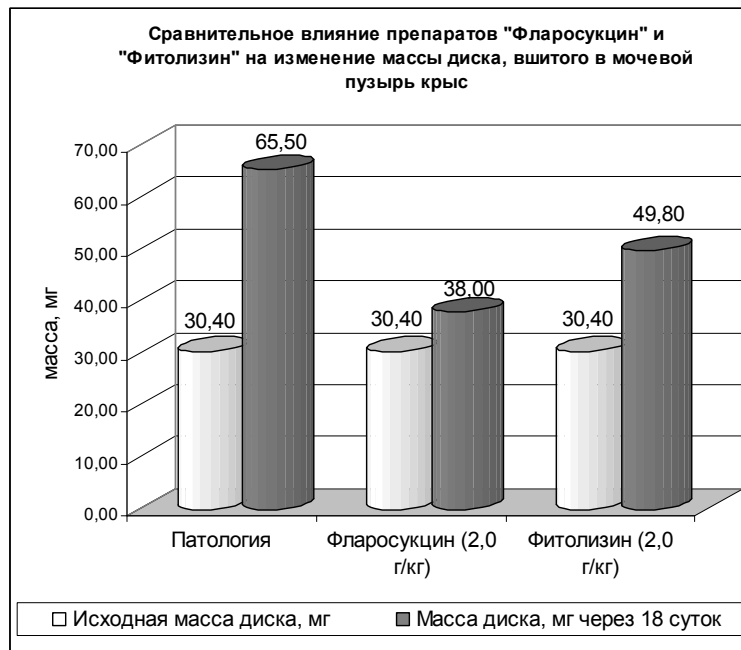


Рис. Влияние препаратов фларосукцин и фитолизин на изменение массы диска, вшитого в мочевого пузыря крыс

ного комплекса в дозе 1,5 г/кг сдвигает рН мочи в нейтральную сторону к 1 часу на 19 %, а к 4 часу – на 26%, что несколько меньше, чем при введении его в дозах 0,5 и 0,75 г/кг.

Следовательно солевая смесь, входящая в состав препарата фларосукцин, в дозе 0,5 г/кг обладает оптимальным буферным действием, поддерживая рН мочи в пределах 6,8-7,2 в течение 4 часов и не уступает по эффекту препарату сравнения блемарену («Espargma», Германия).

Диуретическое действие препарата фларосукцин изучали на фоне водной нагрузки сравнительно с препаратом фитолизин, паста («Herbarol», Польша). Установлено, что фларосукцин в установленной терапевтической дозе проявляет мочегонное действие, увеличивая диурез у крыс на фоне водной нагрузки на 65 %. По эффекту он достоверно превосходит препарат сравнения фитолизин, паста («Herbarol»), а также, в отличие от последнего способствует поддержанию рН мочи на необходимом физиологическом уровне (6,8-7,2), что необходимо для разрыхления и последующего выведения оксалат-кальциевых и фосфат-кальциевых конкрементов.

На модели экспериментального уролитиаза установлено, что ежедневное в течение 18 суток внутрижелудочное введение крысам 1 % раствора этиленгликоля приводит к смещению рН мочи в сторону кислых значений до 5,2, что на 17 % ниже, чем в группе интактного контроля, повышению удельной плотности мочи до 1,024 и увеличению массы вшитого диска на 115,5 %.

Установлено, что фларосукцин на модели экспериментального уролитиаза, смещает рН мочи в сторону нейтральных и слабощелочных значений, а также уменьшает ее удельную плотность до показателей нормы.

Применение фларосукцина также приводит к значительному уменьшению минеральной час-

ти на диске на 41 % (рис.), вшитом в мочевого пузыря, а также способствует снижению потерь массы тела крыс и нормализации коэффициента массы почек на указанной модели патологии.

По всем изученным показателям (рН мочи, удельная плотность, коэффициент массы почек и масса вшитого в мочевого пузыря диска) фларосукцин достоверно превышает действие препарата сравнения фитолизина, паста («Herbarol», Польша), вводимого в аналогичной дозе.

#### Вывод

Установлено, что фларосукцин обладает мочегонным действием; при кислотном уролитиазе смещает рН в сторону слабокислых и нейтральных значений; тормозит образование мочевых конкрементов, снижает повышенную плотность мочи до уровня нормы. По указанным эффектам превышает действие препарата фитолизин, паста («Herbarol», Польша).

#### Перспективы дальнейших исследований.

Учитывая полученные данные, препарат фларосукцин можно рекомендовать в клинической практике для предотвращения образования мочевых конкрементов и их выведения.

#### Литература

1. Кириллов В.И. Нарушения уродинамики как патогенетический фактор хронических заболеваний почек у детей / В.И. Кириллов, Н.А. Богданова // Рос. вестн. перинатол. и педиатрии. – 2007. – № 3. – С. 42-49.
2. Любарцева Л.А. Влияние комбинированного растительного препарата ренолита на течение экспериментального нефролитиаза у крыс / Л.А. Любарцева, В.Е. Соколова, М.А. Ангарская // Фармакол. и токсикол. – 1975. – Вып. 10. – С. 79-82.
3. Рыболовлев Ю.Р. Дозирование веществ для млекопитающих по константам биологичес-

- кой активності / Ю.Р. Рыболовлев, Р.С. Рыболовлев // Доклады АН СССР. – 1979. – № 6. – С. 1513-1516.
4. Фитотерапия в клинике внутренних болезней / Под ред. акад. Б.А. Самуры. – Харьков: Изд-во НФаУ «Золотые страницы», 2003. – С. 134-160.
  5. Action de l'EDTA sur l'oxalose renale experimentale a l'ethylene glycol chez le rat / Ch. Debray, Ch. Vaillie, Cl. Roze [et al.] // Rev. pathol. comp. et med. exp. – 1971. – Vol. 71, № 814. – P. 153-160.
  6. Nouvelles recherches sur le traitement de la lithiase experimentale du rat a l'ethylene-glycol / J. Thomas, E. Thimas, L. Balan [et al.] // Rein et foie. mal. nutr. – 1971. – Vol. 13. – P. 155-160.
  7. Relation between diet protein and calciuria in children and adolescents with nephrolithiasis / A.S. de Andrade, A.M. de Silva, L.M. Jalles [et al.] // Acta Cir Bras. – 2005. – № 20, Suppl. 1. – P. 242-246.

## ФАРМАКОДИНАМІКА ФЛАРОСУКЦИНУ - НОВОГО ПРЕПАРАТУ ДЛЯ ЗАПОБІГАННЯ І ВИДАЛЕННЯ СЕЧОВИХ КОНКРЕМЕНТІВ

*Н.Ф. Маслова, А.С. Шаламай*

**Резюме.** У дослідях на щурах встановлено, що фларосукцин при кислотному уролітіазі гальмує утворення сечових конкрементів, знижує підвищену щільність сечі до рівня норми, має сечогінну дію і за ефектом перевершує препарат фітолізин, паста («Herbapol», Польща).

**Ключові слова:** експериментальний уролітіаз, Фларосукцин.

## PHARMACOLOGICAL PROPERTIES OF FLAROSUCCIN, THE NEW COMBINED DRUG FOR PREVENTING AND REMOVAL OF CALCULI

*N.F. Maslova, A.S. Shalomay*

**Abstract.** In experiments on rats it has been found that flarosukcin inhibits the formation of urinary concretions in acid urolithiasis, reduces the high density of urine to the normal level, has a diuretic effect which is superior to fitolizin, pasta («Herbapol», Poland).

**Key words:** experimental urolithiasis, flarosukcin.

SE “State research Center of Drugs” (Kharkiv, Ukraine)  
CC RPC “Borshchagov CPP”\* (Kyiv, Ukraine)

Рецензент – проф. І.І. Заморський

Buk. Med. Herald. – 2012. – Vol. 16, № 3 (63), part 2. – P. 161-163

Надійшла до редакції 07.08.2012 року

© Н.Ф. Маслова, А.С. Шаламай, 2012

УДК 616.61:615.451.2

*А.В. Михальський*

## ЗМІНА ДІЯЛЬНОСТІ НИРОК ПРИ РІЗНІЙ ШВИДКОСТІ ВНУТРІШНЬОВЕННОГО УВЕДЕННЯ РІДИНИ

Кам'янець-Подільський національний університет ім. Івана Огієнка, Україна

**Резюме.** Діуретична і натрійуретична реакція при внутрішньовенному введенні щурам ізотонічного розчину NaCl залежить від швидкості інфузії розчину. При швидкому (3 мл·хв·кг) введенні розчину виразніше

проявляється діуретична реакція, при повільному (1 мл·хв·кг) – переважає натрійуретична реакція.

**Ключові слова:** ізотонічний розчин NaCl, швидкість інфузії, діурез, екскреція іонів натрію.

**Вступ.** В експериментальних дослідженнях при вивченні волюморегуляції використовують внутрішньовенне введення ізотонічних плазми крові розчинів. На жаль, при цьому недостатньо враховується швидкість інфузії, хоча введення рідини з різною швидкістю не в однаковій мірі стимулює волюморцептори, розташовані в судинному руслі. До того ж, у джерелах літератури

є мало даних щодо впливу швидкості введення рідини на діяльність нирок, як за умов експерименту, так і при клінічних спостереженнях.

**Мета дослідження.** Вивчити діяльність нирок при збільшенні об'єму позаклітинної рідини введенням у вену ізотонічного розчину NaCl з різною швидкістю.

© А.В. Михальський, 2012

**Матеріал і методи.** Експериментальні дослідження проведені на 49 білих щурах масою 100-240 г. Об'єм позаклітинної рідини збільшували внутрішньовенним уведенням 0,85 % розчину натрію хлориду спеціальним поршневим насосом для дозованого уведення рідини з різною швидкістю в кількості 3 % від маси тіла тварин у хвостову вену тварин. У першій серії експериментів рідину вводили із швидкістю 1 мл·хв·кг, у другій – 3 мл·хв·кг. Зазначені швидкості уведення нами використані як такі, що найбільш часто використовуються різними дослідниками [3, 4, 5]. Сечу збирали за 1 год до і 1 год після збільшення об'єму позаклітинної рідини і визначали в ній вміст електролітів і креатиніну. У венозній крові визначали концентрацію іонів натрію, калію і креатиніну. Клубочкову фільтрацію і каналцеву реабсорбцію розраховували за ендogenousним креатиніном. Реабсорбцію води та іонів натрію

в каналцях розраховували, враховуючи швидкість клубочкової фільтрації і діурез [1, 2].

Експериментальні дослідження здійснювали з урахуванням вимог Європейської Конвенції щодо захисту лабораторних тварин (Страсбург, 1986).

Статистичну обробку отриманих даних проводили ПЕВМ Pentium-366 за допомогою програми Excel-7 і параметричних методів статистики з визначенням t-критерію Стьюдента.

**Результати дослідження та їх обговорення.** Уведення у хвостову вену щурів ізотонічного розчину NaCl викликало у всіх тварин статистично вірогідне збільшення діурезу і екскреції електролітів нирками.

При цьому виявлено, що на ступінь зміни діурезу і натрійурезу впливає швидкість уведення рідини. При швидкій інфузії (3 мл·хв·кг) збільшується як діурез, так і екскреція іонів натрію (табл. 1).

Таблиця 1

**Показники діяльності нирок при різній швидкості внутрішньовенного уведення ізотонічного розчину NaCl щурам ( $x \pm Sx$ )**

Показники діяльності нирок		Уведення ізотонічного розчину NaCl із швидкістю	
		1 мл·хв·кг (n=24)	3 мл·хв·кг (n=25)
Діурез, мл·год	А	0,074±0,0047	0,083±0,0067
	Б	0,28±0,024*	0,71±0,093*
Екскреція натрію, мкмоль·год	А	5,1±0,35	5,0±0,42
	Б	29,6±2,53*	65,6±6,63*
Екскреція калію, мкмоль·год	А	18,9±1,82	21,6±1,90
	Б	43,8±5,43*	53,1±3,44*
Клубочкова фільтрація, мл·хв	А	0,21±0,014	0,22±0,020
	Б	0,31±0,023*	0,38±0,031*
Канальцева реабсорбція води у %	А	99,38±0,029	99,34±0,064
	Б	98,42±0,131*	96,77±0,389*
Фільтраційний заряд натрію, мкмоль·хв	А	27,9±1,94	30,4±2,67
	Б	41,9±3,09*	51,1±4,12*
Фракційна реабсорбція натрію, %	А	99,68±0,032	99,71±0,031
	Б	98,79±0,106*	97,65±0,294*

Примітка. А – показник до уведення ізотонічного розчину NaCl; Б – показник після уведення ізотонічного розчину NaCl; \* – статистично вірогідні зміни порівняно з показниками до уведення рідини

Таблиця 2

**Показники множинної кореляції між діурезом і натрійурезом (x) з клубочковою фільтрацією (y) і каналцевою реабсорбцією (z) води та іонів натрію**

Досліджувані показники	Уведення ізотонічного розчину NaCl із швидкістю	
	1 мл·хв <sup>-1</sup> ·кг <sup>-1</sup>	3 мл·хв <sup>-1</sup> ·кг <sup>-1</sup>
Зміна діурезу		
R <sub>xy</sub> (z)	0,869*	0,719*
R <sub>xz</sub> (y)	-0,923*	-0,929*
Зміна натрійурезу		
R <sub>xy</sub> (z)	0,819*	0,704*
R <sub>xz</sub> (y)	-0,929*	-0,917*

Примітка. \* – показники статистично вірогідні

Для аналізу отриманих змін ми визначали швидкість клубочкової фільтрації і канальцеву реабсорбцію. Отримані нами розрахунки засвідчили збільшення швидкості клубочкової фільтрації і зниження канальцевої реабсорбції. Проведений кореляційний аналіз між діурезом з одного боку, і клубочковою фільтрацією і канальцевою реабсорбцією – з іншого, представлений у табл. 2 і свідчить про те, що головна роль у збільшенні діурезу належить зниженню канальцевої реабсорбції води.

Екскреція іонів натрію також залежить від швидкості уведення ізотонічного розчину NaCl. Розрахунки фільтраційного заряду іонів натрію і його фракційної реабсорбції показали, що інфузія розчину у всіх експериментах викликала збільшення фільтраційного заряду і пригнічення фракційної реабсорбції іонів натрію. Однак кореляційний аналіз свідчить про те, що різниця в екскреції іонів натрію нирками, при уведенні ізотонічного розчину NaCl з різною швидкістю, в основному, зумовлена зниженням фракційної реабсорбції іонів натрію.

Слід зазначити, що при швидкому уведенні розчину переважає діуретична реакція над натрійуретичною, на що вказує співвідношення натрійурезу до діурезу. При повільному уведенні рідини спостерігається протилежна картина, а саме – натрійуретична реакція переважає діуретичну.

#### Висновки

1. Проведені експериментальні дослідження показали, що внутрішньовенне уведення рідини в організм щурів викликає збільшення ниркової екскреції води та іонів натрію.

2. Діуретична і натрійуретична реакція залежить від швидкості уведення ізотонічного розчи-

ну натрію хлориду і виразніша при швидкій інфузії розчину.

3. Підвищення ниркової екскреції води та іонів натрію відбувається за рахунок підвищення швидкості клубочкової фільтрації і фільтраційного заряду іонів натрію, а також пригнічення канальцевої і фракційної реабсорбції іонів натрію, однак, провідна роль належить зниженню канальцевої реабсорбції іонів натрію.

#### Література

1. Берхин Е.Б. Методы экспериментального исследования почек и водно-солевого обмена / Е.Б. Берхин, Ю.И. Иванов. – Барнаул: Алтайское книжн. изд-во, 1972. – 199 с.
2. Рябов С.И. Функциональная нефрология / С.И. Рябов, Ю.В. Наточин. – СПб.: Лань, 1997. – 304 с.
3. Sit Siu Po. Responses of renal hemodynamics and function to acute volume expansion in the conscious dog / Po Siu Sit, M. Hironobu, S.F. Vatner // Circ.Res. – 1984. – Vol. 54, № 2. – P. 185-195.
4. Suarez de Lezo J. Effects of acute changes in load and inotropic state on the exponential rate of fiber shortening and other indices of myocardial contractility in the anesthetized intact dog / J. Suarez de Lezo, P. Casey, A. Casey // Can. J. Physiol. and Pharmacol. – 1987. – Vol. 65, № 1. – P. 46-53.
5. Role of the natriuretic hormone in the specific natriuresis induced by intraportal infusion of hypertonic saline in dogs / M. Zubiaur, M. Fernandez, L. Hernando, J.V. Lopez-Novoa // Miner. and Electrolyte Metab. – 1987. – Vol. 13, № 1. – P. 13-18.

## ИЗМЕНЕНИЯ ДЕЯТЕЛЬНОСТИ ПОЧЕК ПРИ РАЗНОЙ СКОРОСТИ ВНУТРИВЕННОГО ВВЕДЕНИЯ ЖИДКОСТИ

*А.В. Михальский*

**Резюме.** Диуретическая и натрийуретическая реакция при внутривенном введении крысам изотонического раствора NaCl зависит от скорости введения жидкости. При быстром (3 мл·мин·кг) введении раствора более выражена диуретическая реакция, при медленном (1 мл·мин·кг) – преобладает натрийуретическая реакция.

**Ключевые слова:** изотонический раствор NaCl, скорость инфузии, диурез, экскреция ионов натрия.

## CHANGES OF THE RENAL ACTIVITY WITH A VARYING VELOCITY OF INTRAVENOUS FLUID ADMINISTRATION

*A.V. Mikhal's'kyi*

**Abstract.** A diuretic and natriuretic reaction by means of an intravenous introduction of a NaCl isotonic solution to rats depends on the rate of fluid administration. In case of a rapid (3 ml·min·kg) administration of the solution the diuretic reaction is more pronounced, whereas by means of a slow (1 ml·min·kg) administration dominates the natriuretic one predominates.

**Key words:** NaCl isotonic solution, infusion rate, diuresis, sodium ions excretion.

Ivan Ohienko National University (Kamianets'-Podil's'kyi, Ukraine)

Рецензент – проф. Р.Б. Косуба

Buk. Med. Herald. – 2012. – Vol. 16, № 3 (63), part 2. – P. 163-165

Надійшла до редакції 27.08.2012 року

УДК 615.453.2:582.681.71:615.254.1:616.092.4

К.В. Монатко, О.А. Подплетня

## ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНЕ ДОСЛІДЖЕННЯ ЛІОФІЛЬНОГО ПОРОШКУ КАВУНА ЯК ПОТЕНЦІЙНОГО ЗАСОБУ ДІУРЕТИЧНОЇ ДІЇ

ДЗ «Дніпропетровська медична академія МОЗ України», м. Дніпропетровськ, Україна

**Резюме.** В експерименті на білих щурах досліджено сечогінна дія ряду доз ліофільного порошку м'якоті кавуна звичайного. За результатами проведених досліджень встановлено, що ліофільний порошок кавуна в дозі 150 мг/кг проявляв значні діуретичні властивості (діурез перевищував показники вихідного стану на

49,2 % ( $p < 0,01$ )) та посилював швидкість клубочкової фільтрації на 41,0 % ( $p < 0,01$ ) порівняно з інтактним контролем.

**Ключові слова:** ліофільний порошок кавуна звичайного, діурез, швидкість клубочкової фільтрації.

**Вступ.** Наукові дослідження показали відмінні результати щодо використання *Citrullus lanatus* (кавуна звичайного) у традиційній фітотерапії. Дозрілі плоди цієї рослини вживають як жарознижувальний засіб [1]. Плоди виявляють діуретичну дію, що є ефективним при лікуванні водянки та ниркових каменів [2]. Шкірку кавуна призначають у випадках алкогольного отруєння та цукрового діабету [3]. Коріння рослини вживають як проносний засіб, а у високих дозах – блювотний засіб [1]. Насіння кавуна виявляє заспокійливу, діуретичну, відхаркувальну, тонізуючу дію [1, 3]. Іноді це використовують при лікуванні захворювань сечовивідних шляхів [1] та нетримання сечі [4]. Насіння є сильним глистогінним засобом та має гіпотензивну дію. Жирні олії в насінні, а також водні та спиртові екстракти, паралізують стрічкових та круглих черв'яків [5].

Часто використовують при опіках, набряках, ревматизмі, подагрі та як проносне [6]. Накопичений досвід використання кавуна народною та офіційною медициною для лікування різних патологічних станів підтверджує актуальність та доцільність його подальшого поглибленого вивчення.

**Мета дослідження.** Зважаючи на дані джерел літератури про діуретичні властивості кавуна звичайного, доцільним стало підтвердження цих властивостей у ліофільному порошку кавуна (ЛПК).

**Матеріал і методи.** Для оцінки впливу ЛПК на видільну функцію нирок була використана уніфікована методика [7], яка передбачає визначення діурезу, що свідчить про фільтраційну спроможність нирок та канальцеву реабсорбцію води. В експерименті використані статевозрілі білі щури масою 210-250 г. Діуретичну активність

Таблиця

Показники видільної функції нирок щурів під впливом ліофільного порошку кавуна

Група	Діурез, мл/на 100 г за 2 год	% змін до вихідного стану	ШКФ, мл/хв/на 100 г	% змін до вихідного стану
Інтактний контроль	1,83±0,02	–	0,39±0,04	–
ЛПК 50 мг/кг	2,39±0,07 $p < 0,01$	30,6	0,41±0,01	5,1
ЛПК 100 мг/кг	2,46±0,15 $p < 0,01$	34,4	0,44±0,01 $p < 0,05$	12,8
ЛПК 150 мг/кг	2,73±0,09 $p < 0,01$	49,2	0,55±0,02 $p < 0,01$	41,0
ЛПК 250 мг/кг	2,57±0,07 $p < 0,01$	40,4	0,51±0,01 $p < 0,01$	30,8
ЛПК 500 мг/кг	2,3±0,10 $p < 0,01$	25,7	0,50±0,02 $p < 0,01$	28,2
ЛПК 750 мг/кг	2,04±0,12 $p < 0,01$	11,5	0,41±0,03	5,1
ЛПК 1000 мг/кг	2,21±0,07 $p < 0,01$	20,8	0,38±0,01	-2,6
ЛПК 1500 мг/кг	1,90±0,02 $p < 0,01$	3,8	0,34±0,01 $p < 0,05$	-12,8

Примітка. Статистично значущі міжгрупові відмінності розраховували за критерієм t-Стьюдента; ЛПК — ліофільний порошок кавуна; ШКФ — швидкість клубочкової фільтрації

вивчали в умовах рідинного навантаження 3 % від маси тіла, яке вводили за годину після одноразового уведення ЛПК у дозах від 50-1500 мг/кг із метою встановлення найефективнішої. Після рідинного навантаження тварини перебували 2 години в обмінних клітках для збору сечі. Після завершення експерименту в сечі та крові тварин визначали вміст креатиніну (для визначення швидкості клубочкової фільтрації (ШКФ)). При обліку результатів у вигляді середня  $\pm$  стандартна похибка середньої статистичну значущість міжгрупових відмінностей розраховували за критерієм t-Стюдента. Зміни вважали вірогідними при  $p < 0,05$ .

#### Результати досліджень та їх обговорення.

Аналіз отриманих результатів впливу ЛПК (табл.) показує, що всі досліджувані дози стимулюють видільну функцію нирок щурів у межах від 3,8 % ( $p < 0,01$ ) до 49,2 % ( $p < 0,01$ ) відносно інтактних щурів.

Серед досліджуваних доз найбільшу ефективність виявила доза 150 мг/кг, яка за 2 години підвищувала діурез у тварин на 49,2 % ( $p < 0,01$ ) по відношенню до вихідного стану. Швидкість клубочкової фільтрації вірогідно збільшувалась порівняно з інтактним контролем і становила 41,0 % ( $p < 0,01$ ). Найменш ефективними виявилися високі дози досліджуваної речовини. Так, ЛПК у дозі 1500 мг/кг підвищував діурез у щурів лише на 3,8 %, а також гальмував ШКФ на 12,8 % ( $p < 0,05$ ) відносно вихідного стану.

Таким чином, проведені дослідження показали, що ЛПК виявив найбільшу ефективність у дозі 150 мг/кг. Механізм його діуретичної дії пов'язаний із підвищенням ниркового кровотоку та покращанням клубочкової фільтрації, певно, за рахунок високого вмісту біологічно активних речовин у його складі.

#### Висновки

1. Результатами проведених досліджень доведена діуретична дія ліофільного порошку кавуна звичайного.

2. Найефективнішою виявилася доза 150 мг/кг (діурез та швидкість клубочкової фільтрації перевищували вихідні показники на 49,2 % ( $p < 0,01$ ) та 41,0 % ( $p < 0,01$ ) відповідно.

**Перспективи подальших досліджень.** Перспективним та доцільним буде: 1) поглиблене вивчення впливу ЛПК на видільну функцію нирок; 2) дослідження захисної дії ЛПК на внутрішні органи, зокрема на нирки, за умов моделювання патологічних станів.

#### Література

1. Берхин Е.Б. Методы экспериментального исследования почек и водно-солевого обмена / Е.Б. Берхин, Ю.И. Иванов. – Барнаул: Алтайское книжн. изд-во, 1972. – 199 с.
2. Chiej R. Encyclopaedia of medicinal plants / R. Chiej. – Edinburgh: MacDonald, 1984. – 448 p.
3. Chopra R.N. Indigenous drugs of India / R.N. Chopra. – Calcutta: Academic Publishers, 1958. – 816 p.
4. Duke J.A. Medicinal plants of China / J.A. Duke, E.S. Ayensu. – Algonac, Michigan: Reference Publ., 1985. – Vol. 2. – 705 p.
5. Grieve M. A modern herbal / M. Grieve, C.F. Leyel. – London; Penguin Harmondsworth, 1984. – 912 p.
6. Moerman D.E. Native American ethnobotany / D.E. Moerman. – Portland, Oregon: Timber Pr., 1998. – 927 p.
7. Schippers R.R. African indigenous vegetables / R.R. Schippers, L. Budd. – Rome: IPGRI; Chatham, United Kingdom; Nat. Res. Institute, 1997. – 214 p.

### ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ ЛИОФИЛЬНОГО ПОРОШКА АРБУЗА КАК ПОТЕНЦИАЛЬНОГО СРЕДСТВА ДИУРЕТИЧЕСКОГО ДЕЙСТВИЯ

*Е.В. Монатко, Е.А. Подплетня*

**Резюме.** В эксперименте на белых крысах исследовалось мочегонное действие спектра доз лиофильного порошка арбуза обыкновенного. По результатам проведенных исследований установлено, что лиофильный порошок арбуза в дозе 150 мг/кг проявлял значительные диуретические свойства (диурез превышал показатели исходного состояния на 49,2 % ( $p < 0,01$ )) и усиливал скорость клубочковой фильтрации на 41,0 % ( $p < 0,01$ ) по сравнению с интактным контролем.

**Ключевые слова:** лиофильный порошок арбуза, диурез, скорость клубочковой фильтрации.

### EXPERIMENTAL STUDY OF THE WATERMELON LYOPHILIC POWDER AS A POTENTIAL AGENT OF THE DIURETIC ACTION

*E.V. Monatko, E.A. Podpletniya*

**Abstract.** In experiments on albino rats the diuretic action of a series of doses of the lyophilic powder of an ordinary watermelon has been studied. It has been established on the basis of the findings that the lyophilic powder of the watermelon in a dose of 150 mg/kg manifested considerable diuretic properties (diuresis exceeded the parameters of the initial state by 49,2 % ( $p < 0,01$ )) and enhanced the glomerular filtration rate by 41,0 % ( $p < 0,01$ ) as compared with the intact control.

**Key words:** lyophilic powder of watermelon, diuresis, glomerular filtration rate

SI "Medical Academy of Ukraine's MHC" (Dnipropetrovsk, Ukraine)

Рецензент – проф. І.І. Заморський

Buk. Med. Herald. – 2012. – Vol. 16, № 3 (63), part 2. – P. 166-167

УДК 616.61-06:616.61-004

Т.П. Мороз, Л.О. Зуб

РОЛЬ ТРАНСФОРМУЮЧОГО ФАКТОРА РОСТУ- $\beta$  ТА  $\beta_2$ -МІКРОГЛОБУЛІНУ У ПРОГРЕСУВАННІ ХРОНІЧНОЇ ХВОРОБИ НИРОК

Буковинський державний медичний університет, м. Чернівці

**Резюме.** Вивчено роль трансформуючого фактора росту- $\beta_1$  та  $\beta_2$ -мікроглобуліну крові та сечі у прогресуванні хронічної хвороби нирок (ХХН) у хворих на хронічний пієлонефрит. Встановлено значне зростання рівня даних показників та виявлено сильну позитивну

кореляцію між досліджуваними показниками у пацієнтів з ХХН III стадії.

**Ключові слова:** хронічна хвороба нирок, трансформуючий фактор росту- $\beta_1$ ,  $\beta_2$ -мікроглобулін.

**Вступ.** Хронічна хвороба нирок (ХХН) є важливою та актуальною проблемою сучасної охорони здоров'я. Найбільшу частку в структурі ниркової патології займає пієлонефрит. При довготривалому латентному перебігу цього захворювання відбувається поступове повільне та прогресуюче зниження функції нирок, що часто виявляється при настанні незворотних процесів (тубуло-інтерстиціальний фіброз) у нирках пацієнта. Регуляторні механізми, що сприяють формуванню фіброзної тканини в нирках залишаються не до кінця вивченими [1, 2]. Останні дослідження показали підвищення рівня трансформуючого фактора росту- $\beta_1$  (ТФР- $\beta_1$ ) у процесі формування ураження нирок [3, 4]. Проте наявні дані нечисленні й суперечливі. Нез'ясованими є також механізми взаємозв'язку та взаємовпливу ТФР- $\beta_1$  та  $\beta_2$ -мікроглобуліну ( $\beta_2$ М) (відомого маркера ушкодження нирок) [5, 7].

**Мета дослідження.** Вивчити роль трансформуючого фактора росту- $\beta$  та  $\beta_2$ -мікроглобуліну в прогресуванні хронічної хвороби нирок у хворих на хронічний пієлонефрит.

**Матеріал і методи.** Об'єктом дослідження була кров та сеча 20 здорових донорів та 78 хворих на ХХН I – III стадії (хронічний пієлонефрит), що надійшли до нефрологічного відділення Обласної клінічної лікарні м. Чернівці до призначення лікування. Середній вік хворих та обстежених здорових осіб складав  $39,0 \pm 8,5$  року з давністю захворювання 5-10 років. Пацієнтів розподілено на групи: I – хворі на ХХН I стадії (27 осіб); II – ХХН II стадії (25 осіб); III – хворі на ХХН III

стадії (26 осіб). Вміст ТФР- $\beta_1$  та  $\beta_2$ М визначали за допомогою імуноферментного методу. Статистичний аналіз проводили з використанням програми STATISTICA for Windows 6.0. Вірогідності різниці між показниками оцінювали за коефіцієнтом Стьюдента (t). За вірогідну приймали різницю при  $p < 0,05$ . Проведене дослідження виконане відповідно до етичних норм Гельсінської декларації перегляду 2008 року.

**Результати дослідження та їх обговорення.** Виявлено вірогідне підвищення рівня ТФР- $\beta_1$  у крові хворих на ХХН ( $p < 0,05$ ). Найбільше зростання вмісту даного цитокіну виявлено у крові пацієнтів із ХХН III стадії, що було вірогідним при порівнянні даних величин з відповідними даними хворих на ХХН I, II стадії ( $p < 0,05$ ) (табл.). Показники  $\beta_2$ М крові та сечі хворих на ХХН також вірогідно підвищені порівняно з відповідними показниками здорових осіб ( $p < 0,05$ ), але в пацієнтів із ХХН I та II стадії це зростання було в межах норми (норма  $\beta_2$ М у сечі – 0-0,3 мкг/мл, у крові – 0-3,0 мкг/мл). У хворих на ХХН III стадії рівень  $\beta_2$ М крові був вірогідно вищим за відповідні рівні його в пацієнтів із ХХН I та II стадії ( $p < 0,05$ ). Подібні зміни відбулися з рівнями  $\beta_2$ М сечі. Так, у хворих на ХХН III стадії вміст даного показника в сечі вірогідно вищий, ніж відповідні рівні його в пацієнтів з ХХН I та II стадії ( $p < 0,05$ ).

Для встановлення існуючих взаємовідношень між ТФР- $\beta_1$ ,  $\beta_2$ М крові та сечі хворих на ХХН нами досліджені наявні кореляційні зв'язки між цими показниками.

Таблиця

Характеристика рівнів ТФР- $\beta_1$ ,  $\beta_2$ М крові та сечі у хворих на ХХН I-III стадії (хронічний пієлонефрит)

Показники	Здорові n=20	ХХН I ст. n=27	ХХН II ст. n=25	ХХН III ст. n=26
ТФР- $\beta_1$ (пг/мл)	56,03 $\pm$ 7,82	76,91 $\pm$ 6,61*	89,18 $\pm$ 6,45*	112,52 $\pm$ 5,89*^
$\beta_2$ М крові (мкг/мл)	1,43 $\pm$ 0,06	2,10 $\pm$ 0,20*	2,21 $\pm$ 0,20*	4,33 $\pm$ 1,92*^
$\beta_2$ М сечі (мкг/мл)	0,07 $\pm$ 0,02	0,26 $\pm$ 0,06*	0,29 $\pm$ 0,19*	0,52 $\pm$ 0,27*^

Примітка. \* –  $p < 0,05$  порівняно зі здоровими; ^ –  $p < 0,05$  у порівнянні з ХХН I та II стадії; ХХН – хронічна хвороба нирок; ТФР- $\beta_1$  – трансформуючий фактор росту- $\beta_1$ ;  $\beta_2$ М –  $\beta_2$ -мікроглобулін



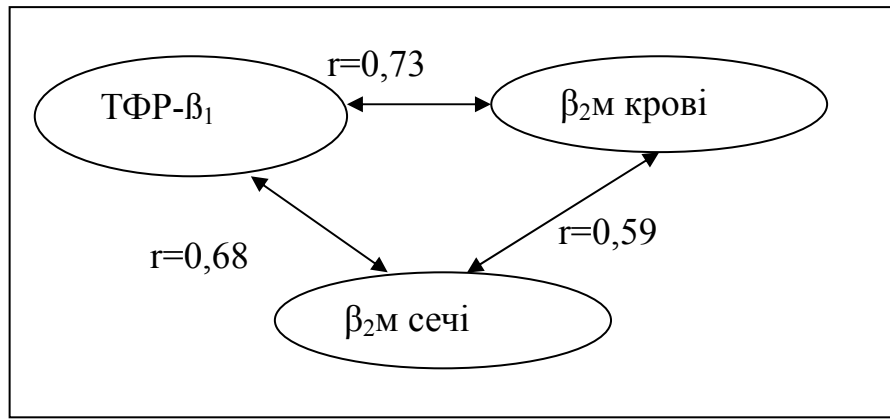


Рис. Схема кореляційних взаємозв'язків між ТФР-β<sub>1</sub>, β<sub>2</sub>М крові та сечі у хворих на ХХН III стадії

Примітка. Умовні позначення див. у примітці до табл.

Виявлено, що між сироватковими рівнями ТФР-β<sub>1</sub> та β<sub>2</sub>М існував сильний прямий кореляційний зв'язок ( $r=0,73$ ). Також сильні прямі кореляційні зв'язки виявлено між показниками ТФР-β<sub>1</sub> крові та β<sub>2</sub>М сечі ( $r=0,68$ ) і між β<sub>2</sub>М крові та сечі ( $r=0,59$ ) (рис.).

Отже, результати дослідження показали вірогідне зростання вмісту ТФР-β<sub>1</sub> у всіх хворих на ХХН незалежно від стадії хвороби. Але прогресування ХХН супроводжується інтенсивним зростанням рівня просклеротичного цитокіну ТФР-β<sub>1</sub>. Клінічно значиме зростання рівня β<sub>2</sub>М крові та сечі виявлене тільки в пацієнтів із ХХН III стадії, що вказує на наявність незворотних змін у нирках.

#### Висновки

1. У крові хворих на хронічну хворобу нирок I-III стадії виявлено вірогідне зростання просклеротичного цитокіну ТФР-β<sub>1</sub> ( $p<0,05$ ).

2. Вміст β<sub>2</sub>М крові та сечі вірогідно підвищується тільки в пацієнтів із хронічною хворобою нирок III стадії ( $p<0,05$ ).

3. Виявлено сильні прямі кореляційні зв'язки між сироватковими рівнями ТФР-β<sub>1</sub> та β<sub>2</sub>М ( $r=0,73$ ), ТФР-β<sub>1</sub> крові та β<sub>2</sub>М сечі ( $r=0,68$ ) та β<sub>2</sub>М крові та сечі ( $r=0,59$ ).

**Перспективи подальших досліджень** полягають у вивченні ролі та взаємозв'язків ТФР-β<sub>1</sub>, β<sub>2</sub>М крові та сечі у хворих на ХХН із наявністю ниркової артеріальної гіпертензії.

#### Література

1. Мазо Е.Б. Хронический пиелонефрит: особенности иммунопатогенеза и их клинико-

диагностическая значимость / Е.Б. Мазо, Л.И. Винницкий, В.А. Литвинов // *Терапевт. арх.* – 2007. – № 1. – С. 85-89.

2. Мухин И.В. Современные представления о факторах и механизмах прогрессирования хронической болезни почек и основные направления ренопротекции / И.В. Мухин // *Укр. ж. нефр. та діалізу.* – 2007. – № 4. – С. 73-80.
3. Тотолян А.А. Содержание цитокинов в плазме крови больных, находящихся на хроническом гемодиализе / А.А. Тотолян, М.М. Шавловский, К.А. Сысоев // *Мед. иммунол.* – 2011. – № 2. – С. 211-218.
4. Chiro L. Retrospective Study of Children with Acute Pyelonephritis, evolution of bacterial etiology, antimicrobial susceptibility, drug management and imaging studies / L. Chiro, A.T. Crasso // *Nephron.* – 2007. – Vol. 90 (1). – P. 8-15.
5. Paczec L. Effect of beta-2-microglobulin on immunoglobulin production / L. Paczec, B. Czarowska, L. Schaefer // *Immunol Cell.* – 2006. – Vol. 33, № 1. – P. 87-91.
6. Poulik M.D. β<sub>2</sub>-Microglobulin: Its significance in clinical medicine / M.D. Poulik // *Vox Sang.* – 2006. – Vol. 38, № 6. – P. 319-352.
7. Vincent C. Serum β<sub>2</sub>-microglobulin in haemodialyzed patient / C. Vincent, J.P. Revillard, M. Galland // *Nephron.* – 2007. – Vol. 21, № 5. – P. 260-268.

## РОЛЬ ТРАНСФОРМИРУЮЩЕГО ФАКТОРА РОСТА-β И β<sub>2</sub>-МИКРОГЛОБУЛИНА В ПРОГРЕССИРОВАНИИ ХРОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ ПОЧЕК

*Т.П. Мороз, Л.А. Зуб*

**Резюме.** Изучена роль трансформирующего фактора роста-β<sub>1</sub>, β<sub>2</sub>-микроглобулина крови и мочи в прогрессировании хронической болезни почек (ХБП) у больных хроническим пиелонефритом. Выявлено значительное повышение уровня данных показателей у пациентов с ХБП III стадии, а также сильную позитивную корреляцию между исследуемыми показателями у пациентов с ХБП III стадии.

**Ключевые слова:** хроническая болезнь почек, трансформирующий фактор роста-β<sub>1</sub>, β<sub>2</sub>-микроглобулин.

**THE ROLE OF TRANSFORMING GROWTH FACTOR  $\beta$  AND  $\beta$ 2-MICROGLOBULIN  
IN THE PROGRESSING OF THE CHRONIC KIDNEY DISEASE***T.P. Moroz, L.O. Zub*

**Abstract.** The role of TGF- $\beta$ 1 and  $\beta$ 2m of blood and urine in a progression of chronic kidney disease (CKD) in patients with chronic pyelonephritis has been studied. An essential increase of the level of these indicants has been established in patients with CKD of stage III. A strong positive correlation between the indicants under study has been detected in patients with CKD of stage III.

**Key words:** chronic kidney disease, transforming growth factor- $\beta$ 1 (TGF- $\beta$ 1),  $\beta$ 2-microglobulin ( $\beta$ 2m).

Bukovinian State Medical University (Chernivtsi, Ukraine)

Рецензент – проф. В.О. Калугін

Buk. Med. Herald. – 2012. – Vol. 16, № 3 (63), part 2. – P. 168-170

Надійшла до редакції 15.08.2012 року

© Т.П. Мороз, Л.О. Зуб, 2012

УДК 616-006:615.28:616.61-008.6

*А.М. Москаленко<sup>1</sup>, А.И. Гоженко<sup>1</sup>, Л.М. Шафран<sup>1</sup>, В.М. Сирман<sup>2</sup>*

**ГИПЕРНАТРИЕВЫЙ ПИТЬЕВОЙ РЕЖИМ КАК СПОСОБ  
НЕФРОПРОТЕКЦИИ В ОТДАЛЁННОМ ПЕРИОДЕ ПОСЛЕ  
ХИМИОТЕРАПИИ ЦИСПЛАТИНОМ**

<sup>1</sup>ГП Украины НИИ медицины транспорта МЗ, г. Одесса, Украина

<sup>2</sup>Координационный центр трансплантации органов, тканей и клеток МЗ Украины, г. Киев, Украина

**Резюме.** Подтверждено, что проведение нефропротекции по традиционной методике при химиотерапии цисплатином препятствует развитию острой почечной недостаточности сутки спустя, однако не предупреждает возникновения мочевого синдрома. В качестве модифицированного варианта пролонгированной нефропротекции предложено формировать у больных, пе-

ренесших химиотерапию цисплатином, гипернатриевый режим питья на протяжении последующих 1-3 недель дополнительным употреблением 1 литра минеральной воды «Миргородская» в сутки.

**Ключевые слова:** цисплатин, нефротоксичность, нефропротекция, «Миргородская».

**Введение.** Одним из препаратов, широко применяемых в настоящее время для лечения онкозаболеваний, является цисплатин, побочным эффектом которого является выраженная нефротоксичность [1, 7, 8]. Традиционная однократная инфузионная гипергидратация пациентов при введении цисплатина с созданием избытка ионов натрия в организме предохраняет от развития острой почечной недостаточности, однако, начиная с конца 1-х суток с момента введения, её протекторное действие завершается [2]. Продолжающаяся экскреция платины с мочой и отсутствие протекции вызывает помимо первичного токсического повреждения ещё и вторичное повреждение нефронов по механизму активации ренин-ангиотензиновой системы с хронизацией возникающей патологии [3, 4, 5, 6]. Ограниченное количество публикаций о профилактике нефротоксичности в отдалённом периоде после химиотерапии цисплатином в доступной нам литературе заставило нас обратиться к поиску способов усовершенствования существующей методики нефропротекции.

**Цель исследования.** Предложить патофизиологически обоснованный способ нефропротек-

ции у больных в отдалённом периоде после проведения химиотерапии цисплатином.

**Материал и методы.** Изучено функциональное состояние почек у 14 пациентов, которым проводилась химиотерапия цисплатином в Одесском Областном онкологическом диспансере в 2012 году. Из 14 больных 8 мужчин и 6 женщин. Возраст мужчин от 50 до 62 лет (в среднем 56 лет), возраст женщин от 51 до 60 лет (в среднем 55,5 лет). Девять пациентов проходили лечение цисплатином по поводу рака лёгкого III-IV стадии, один – по поводу рака гортани II стадии, одна пациентка проходила лечение по поводу рака тела матки III стадии и три пациентки по поводу рака шейки матки II-III стадии. Нефропротекция осуществлялась выполнением гипергидратации пациента путём внутривенного (в/в) капельного введения 800 мл 0,9 % р-ра NaCl, 400 мл р-ра Рингера, после чего вводилось 200 мл р-ра маннита. Цисплатин в дозировке 50 мг/м<sup>2</sup> поверхности тела однократно вводился внутривенно капельно в 200 мл 0,9 % р-ра NaCl. После введения цисплатина в/в капельно вводился 5 % р-р глюкозы в объёме 400 мл, семи пациентам из контрольной группы была проведена только неф-

Таблица 1

**Содержание креатинина в крови онкобольных, проходивших химиотерапию  
цисплатином, мкмоль/л, M±m**

	До проведения химиотерапии	Через 5 дней после проведения химиотерапии
Пациенты, которым была проведена традиционная гипергидратация	74,63±7,00	80,25±4,37
Пациенты, которым была проведена традиционная гипергидратация и которые дополнительно употребляли минеральную воду «Миргородская»	74,01±4,78	69,15±3,41

Таблица 2

**Скорость клубочковой фильтрации у онкобольных, проходивших химиотерапию цисплатином, мл/мин, M±m**

	До проведения химиотерапии	Через 5 дней после проведения химиотерапии
Пациенты, которым была проведена традиционная гипергидратация	116,30±12,98	109,31±10,05
Пациенты, которым была проведена традиционная гипергидратация и которые дополнительно употребляли минеральную воду «Миргородская»	96,46±6,41	104,81±7,04

ропротекция по принятой методике, а другие 7, помимо традиционной гипергидратации, на протяжении последующих после введения цисплатина пяти дней дополнительно выпивали по 1 литру минеральной воды «Миргородская» в сутки за три приёма.

Для изучения функции почек до и спустя пять суток после введения цисплатина определяли концентрацию креатинина в крови с расчётом скорости клубочковой фильтрации (СКФ) по формуле Кокрофта-Голта. Также изучали показатели общего анализа мочи.

**Результаты исследования и их обсуждение.** У подавляющего большинства пациентов (85,7 %) контрольной группы отмечено нарастание содержания креатинина крови на 5-е сутки после введения цисплатина по сравнению с исходным уровнем, в то время как у большинства пациентов (85,7%), употреблявших «Миргородскую» на 5-е сутки уровень креатинина снизился (см. табл. 1).

При расчёте СКФ у пациентов контрольной группы отмечено её снижение после введения цисплатина, несмотря на проведенную нефропротекцию. А у пациентов, которые дополнили традиционную нефропротекцию питьём минеральной воды, наоборот, отмечено нарастание СКФ после проведения химиотерапии (см. табл. 2).

При оценке показателей общего анализа мочи у всех пациентов контрольной группы (100 %) отмечено появление мочевого синдрома, проявляющееся снижением удельного веса мочи, превышением нормы содержания эритроцитов и лейкоцитов в моче на 5-е сутки после введения цисплатина. У пациентов же из группы, где нефропротекция была модифицирована питьём «Миргородской», на 5-е сутки после введения цисплатина удельный вес мочи не изменился либо даже

несколько возрос (у 28,6 %), а количество форменных элементов оставалось в пределах нормы.

Таким образом, одним из модифицированных способов пролонгированной нефропротекции может стать именно гипергидратация больного за счёт дополнения к питьевому рациону натрийсодержащей минеральной воды на протяжении 1-3 недель после введения цисплатина – способ экономически необременительный, удобный в применении, не требующий выполнения медицинских манипуляций и постоянного мониторинга.

### Выводы

1. Полученные данные подтверждают факт снижения функции почек и появления мочевого синдрома у больных через пяти дней после проведения химиотерапии цисплатином. Питьё минеральной воды «Миргородская» в объёме 1 литра в сутки на протяжении пяти дней после введения цисплатина профилактирует вторичное повреждение нефронов.

2. Учитывая фармакодинамику платины, гипергидратацию посредством питья минеральной воды «Миргородская» дополнительно в объёме 1 литра в сутки на протяжении 1-3 недель можно рекомендовать к использованию больным после проведения химиотерапии цисплатином.

**Перспективы дальнейших исследований.** Перспективным считаем дальнейшие исследования почечной функции у накапливаемых контингентов пациентов, пролеченных цисплатином.

### Литература

1. О нефротоксичности цисплатина у онкобольных / А.И. Гоженко, А.М. Москаленко, В.В. Стебловский, В.А. Жуков // Актуал. пробл. транспортной мед. – 2010. – № 1 (19). – С. 81-87.

2. Переводчикова Н.И. Руководство по химиотерапии опухолевых заболеваний. – М.: Практическая медицина, 2005. – С. 155, 601-603.
3. Гоженко А.И. Энергетическое обеспечение основных почечных функций и процессов в норме и при повреждении почек: автореф. дис. на соиск. уч. степ. док. мед. н. – Черновцы, 1987. – 30 с.
4. Гоженко А.И. Патогенез токсических нефропатий / А.И. Гоженко // Актуал. пробл. транспортной мед. – 2006. – № 2 (4). – С. 9-13.
5. Москаленко А.М. О возможности развития хронической почечной недостаточности у онкологических больных при проведении химиотерапии цисплатином / А.М. Москаленко, А.И. Гоженко, В.М. Сирман // Бук. мед. вісник. – 2011. – Т. 15, № 4 (60). – С. 47-51.
6. Функциональное состояние почек у пациентов с онкологическими заболеваниями после введения цисплатина / А.И. Гоженко, А.М. Москаленко, В.М. Сирман [и др.]. // Физиол. ж. – 2012. – Т. 58, № 3. – С. 72-76.
7. Cynthia A. Naughton. Drug-Induced Nephrotoxicity / C.A. Naughton // Am. Fam. Physician. – 2008. – № 78 (6). – P. 743-750.
8. Perazella M.A. Drug-induced nephropathy: an update / M.A. Perazella // Exp. Opin. Drug Saf. – 2005. – № 4 (4). – P. 689-706.

## ГІПЕРНАТРИЄВИЙ ПИТНИЙ РЕЖИМ ЯК СПОСІБ НЕФОПРОТЕКЦІЇ У ВІДДАЛЕНОМУ ПЕРІОДІ ПІСЛЯ ХІМІОТЕРАПІЇ ЦИСПЛАТИНОМ

*О.М. Москаленко, А.І. Гоженко, Л.М. Шафран, В.М. Сирман*

**Резюме.** Підтверджено, що проведення нефропротекції за традиційною методикою при хіміотерапії цисплатином перешкоджає розвитку гострої ниркової недостатності через добу, однак не запобігає виникненню сечового синдрому. Як модифікований варіант пролонгованої нефропротекції запропоновано формувати у хворих, які перенесли хіміотерапію цисплатином, гіпернатрієвий режим пиття протягом наступних 1-3 тижнів додатковим вживанням 1 літра мінеральної води «Миргородська» на добу.

**Ключові слова:** цисплатин, нефротоксичність, нефропротекція, «Миргородська».

## HYPERSODIUM DRINKING REGIMEN AS A METHOD OF NEPHROPROTECTION DURING A REMOTE PERIOD AFTER CISPLATIN CHEMOTHERAPY

*A.M. Moskalenko, A.I. Gozhenko, L.M. Shafran, V.M. Sirman*

**Abstract.** It has been corroborated that implementing nephroprotection according to the traditional technique in case of chemotherapy with cisplatin precludes the development of acute renal failure, a 24-hour period later, however, it does not prevent the onset of the urinary syndrome. It has been suggested to form in patients undergone cisplatin chemotherapy a hypersodium drinking regimen as a modified version of prolonged nephroprotection during the subsequent 1-3 weeks with a supplemental use of 1 liter of the mineral water "Mirgorodskaya" per diem.

**Key words:** cisplatin, nephrotoxicity, nephroprotection, «Mirgorodskaya».

SE of Ukraine – Research Institute of Transport Medicine of Ukraine's the MHP (Odessa, Ukraine)  
Coordination Centre of Transplanting Organs, Tissues and Cells of Ukraine's MHP (Kyiv, Ukraine)

Рецензент – проф. Л.О. Зуб

Buk. Med. Herald. – 2012. – Vol. 16, № 3 (63), part 2. – P. 170-172

Надійшла до редакції 17.08.2012 року

© А.М. Москаленко, А.И. Гоженко, Л.М. Шафран, В.М. Сирман, 2012

УДК 615.217:615.017-092.9

*О.О. Нефьодов, В.Й. Мамчур*

## ФАРМАКОЛОГІЯ СПАЗМОЛІТИКІВ: РОЛЬ І МІСЦЕ В ТЕРАПІЇ НИРКОВОЇ КОЛІКИ

Державний заклад «Дніпропетровська медична академія МОЗ України», Україна

**Резюме.** У статті розкрито питання терапії больових синдромів, особливо викликаних спастичними станами. Детально описано загальні принципи лікування ноцицепції під час ниркової коліки. Показано механізми дії класичних спазмолітичних засобів та їх місце у фармакотерапії больових станів. Акцентовано увагу на

беззаперечне лідерство комбінованих препаратів, а саме анальгетиків зі спазмолітиками, у лікуванні больових синдромів, викликаних сечокам'яною хворобою.

**Ключові слова:** біль, спазм, ниркова коліка, спазмолітики.

© О.О. Нефьодов, В.Й. Мамчур, 2012

172

Біль, як неприємне відчуття з негативними емоційними переживаннями, у своєму житті відчувала кожна людина. Міжнародною асоціацією болю це відчуття визначається як «сенсорний чи емоційний процес, пов'язаний з ушкодженням тканин чи описуваний у цих термінах» [1]. Біль – найчастіша причина, що змушує хворих звертатися до медичного працівника. За рік у США реєструється близько 40 мільйонів візитів до лікаря з приводу скарг на біль, що виник вперше [2]. Суспільство несе значні витрати при лікуванні болю: у США прямі та непрямі медичні витрати у зв'язку з тими чи іншими больовими синдромами складають біля 4 мільярдів доларів.

Найчастішим симптомом багатьох захворювань є біль, зокрема той, що супроводжується спастичними реакціями (рис.). Препарати, що нівелюють спазм, усувають ноцицептивний осередок збудження у внутрішніх органах і тим самим реалізують свій ефект як знеболювальні засоби. Загалом, спазм – це мимовільне тонічне скорочення м'язів або групи м'язів (судоми). Розрізняють спазм смугастих (скелетних) м'язів (наприклад, при деяких паралічах) та гладеньких м'язів – бронхів (при бронхіальній астмі), сечоводів (при нирковій коліці, сечокам'яній хворобі) тощо [3].

Лікувальний ефект спазмолітиків опосередковується впливом на механізми м'язового скорочення. Розслаблення гладеньком'язових клітин сприяє зниженню тонуусу стінки порожнинного органа, зменшення внутрішньопросвітнього тиску усуває відчуття болю.

Спазмолітичні засоби (грецьк. *spasmos* спазм, *sudoma + lysis* звільнення, позбавлення) – лікарські засоби, що усувають спазм гладенької мускулатури внутрішніх органів [3, 12].

Міотропні спазмолітичні засоби знижують тонуус гладеньком'язових органів черевної порожнини, сечоводів, бронхів тощо шляхом прямого впливу на біохімічні процеси в гладеньком'язових клітинах *in vitro*. В умовах всього організму окремі групи цих засобів проявляють афінитет до окремих гладеньком'язових органів і, у зв'язку з цим, використовуються переважно як певні фармакологічні агенти (наприклад, як антигіпертензивні засоби, болезаспокійливі при болях спастичного характеру (ниркова коліка), супутній патології органів черевної порожнини тощо) [5].

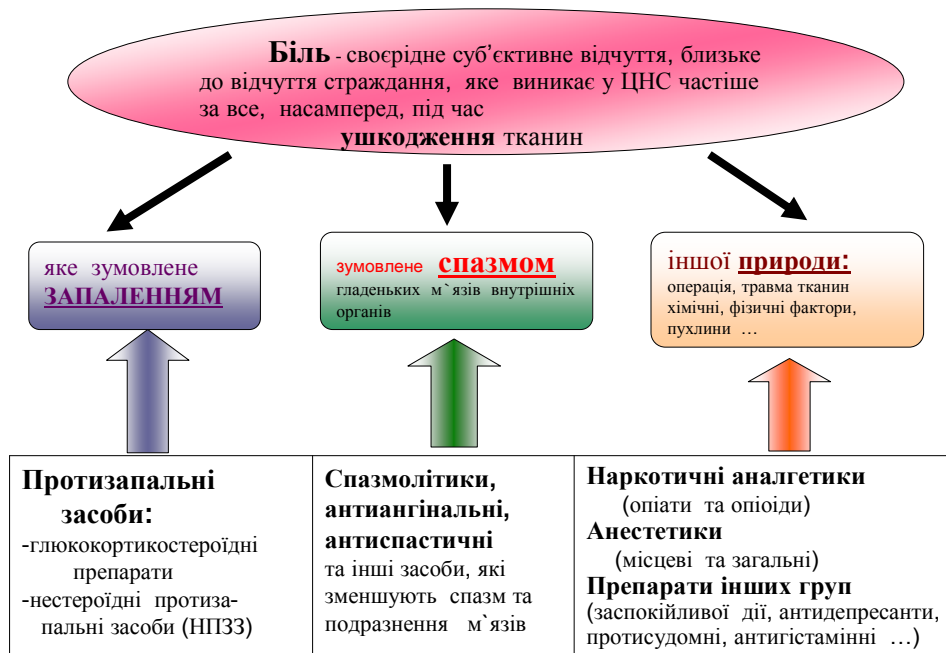
Периферична дія неселективних міотропних спазмолітичних лікарських засобів розвивається за рахунок декількох механізмів. Один із найбільш значимих пов'язаний з інгібуванням фосфодіестерази (ФДЕ), збільшенням внутрішньоклітинного циклічного аденозинмонофосфату (цАМФ) або зменшенням внутрішньоклітинного циклічного гуанідинмонофосфату (цГМФ). Ці циклічні нуклеотиди є вторинними месенджерами для гладеньком'язових клітин різних органів (гладенької мускулатури шлунково-кишкового тракту (ШКТ), трахеї, бронхів, матки, сечоводів, судин тощо) [6]. Імовірно, цАМФ у гладеньком'язових клітках судин активує депонування кальцію в саркоплазматичному ретикулумі, зни-

жуючи скоротливість клітини, а цГМФ, навпаки, збільшує вільний пул кальцію в клітині, стимулюючи його вихід з внутрішньоклітинного депо, що призводить до підвищення утворення актомиозинових комплексів і скорочення стінок судин. Крім цАМФ та цГМФ, у реалізації спазмолітичного ефекту препаратів бере участь кальмодулін, цитоплазматичний  $Ca^{2+}$ -модулюючий білок. Кальмодулін функціонує як необхідний медіатор дії іонів  $Ca^{2+}$  у  $Ca^{2+}$ -залежних внутрішньоклітинних процесах: при збільшенні концентрації іонів  $Ca^{2+}$  у стимульованій клітині кальмодулін зв'язує їх, що призводить до конформаційної зміни молекули кальмодуліну, і вона набуває здатності зв'язуватися актин-міозиновою скоротливою системою [7].

Вибір препарату для фармакологічної корекції болю спастичного характеру в певній клінічній ситуації проводиться з урахуванням специфіки, локалізації і особливості ефектів окремих представників ряду спазмолітиків. Так, ведучими в клінічному використанні при захворюваннях стравоходу, підшлункової залози, кишечнику для зменшення й усунення больового синдрому є міотропні спазмолітики (дротаверин, папаверин) і при головному болю – антихолінергічні засоби (дицикломіну гідрохлорид, пірензепін, бутилскополамін, платифілін, метацин); за необхідності терапія доповнюється анальгетиками [8].

Важливо зазначити, що деякі неселективні міотропні спазмолітики проявляють аналгетичну дію, не пов'язану з їх антиспастичною активністю [9]. Так, виражена аналгетична дія дротаверину проявлялася при проведенні хірургічних операцій. Комбінація метамізолу натрію, діазепаму та дротаверину за аналгетичною активністю була зіставлювана з промедолом. В експерименті на тваринах дротаверин за аналгетичною активністю переважав метамізол-натрій.

Існує велика кількість комбінованих лікарських засобів на основі аналгетиків та спазмолітиків [10, 11]. Одним з провідних є комбіспазм – комбінований препарат, що належить до групи аналгетичних та спазмолітичних засобів. Парацетамол, що входить до складу цього комбінованого препарату, має аналгетичну, жарознижувальну та незначну протизапальну дію. Другий компонент – дицикломіну гідрохлорид – третинний амін, що проявляє відносно слабку невібіркову М-холіноблокуючу та пряму міотропну спазмолітичну активність щодо гладенької мускулатури внутрішніх органів. У терапевтичних дозах призводить до ефективного послаблення гладеньких м'язів, що не супроводжується ефектами, характерними для атропіну. Комбіноване поєднання компонентів препарату призводить до взаємного посилення їх фармакологічної дії, що виражається в полегшенні болю, розслабленні гладеньких м'язів, зниженні підвищеної температури тіла. Показаннями до застосування є помірно виражений больовий синдром при спазмах гладенької мускулатури внутрішніх органів – ниркова



## Групи болезаспокійливих засобів

Рис. Напрямки формування та терапії болю

коліка, спазми сечовода і сечового міхура, кишкова, жовчна коліки, дисменорея та інші спастичні стани внутрішніх органів. Може бути використаний для короткочасного симптоматичного лікування при болях у суглобах, невралгії, ішіалгії, міалгії. Як допоміжний засіб, може застосовуватися для зменшення болю після хірургічних і діагностичних втручань. За необхідності препарат може бути використаний для зниження підвищеної температури тіла при застудних та інших інфекційно-запальних захворюваннях [12].

### Висновок

Незважаючи на значну кількість препаратів, досить актуальною проблемою залишаються розробка і вивчення нових та перспективних комбінацій, націлених на максимально виражені основні фармакотерапевтичні ефекти – аналгетичний, спазмолітичний, протизапальний. Розкриття нових властивостей доволі відомих груп лікарських засобів дозволить запобігти поліпрагмазії, а їх комбінування в одній лікарській формі може бути корисним для раціоналізації знеболювальної фармакологічної терапії сечокам'яної хвороби та ниркової коліки.

### Література

1. Mersky H. Classification of chronic pain: description of chronic pain syndromes and definitions of pain terms / H. Mersky // Pain. – 1986. – № 3. – P. 217-221.
2. Foley K.M. Pain syndromes in patients with cancer / K.M. Foley, R.K. Portenoy, R.M. Kanner // Pain Management: Theory. – Philadelphia: FA Davis Co, 1996. – P. 191-215.
3. Большой медицинский энциклопедический словарь / [ред. В.И. Бородулин]. – 4-е изд.,

испр. и доп. – М.: РИПОЛ классик, 2007. – 960 с.

4. Лысенко Г. Анальгезия. Лечение синдрома боли в общей врачебной практике / Г. Лысенко, В. Ткаченко // Ліки України. – 2005. – № 5. – С. 12-18.
5. Фадеенко Г.Д. Дротаверин: роль и место в арсенале лекарственных средств практикующего терапевта / Г.Д. Фадеенко, К.А. Просоленко // Medicus Amicus. – 2006. – № 3. – С. 3-4.
6. Губергриц Н.Б. Общие принципы купирования хронической абдоминальной боли / Н.Б. Губергриц // Сучасна гастроентерологія. – 2004. – № 2. – С. 57-66.
7. Шульпекова Ю.О. Сравнительная характеристика спазмолитических препаратов, применяемых в практике гастроэнтеролога / Ю.О. Шульпекова // Клин. перспективы гастроэнтерол., гепатол. – 2002. – № 5. – С. 6-11.
8. Место препарата Но-шпа форте в ведении больных с абдоминальным болевым синдромом / П.Я. Григорьев, Э.П. Яковенко, И.П. Солюянова [и др.] // Практ. врач. – 1999. – Т. 16, № 3. – С. 39-40.
9. Influence of deproteinized hemodialysate on rest pain and walking distance in the presence of peripheral chronic after occlusive disease / B. Angelkort, K.U. Ruhmann, R. Haye [et al.] // Angiology. – 1992. – Vol. 43. – P. 47-58.
10. Пат. 89010 Україна, МПК А 61 К 31/407, А 61 К 31/472, А 61 Р 23/00, А 61 Р 29/00. Комбінований знеболюючий засіб на основі кеторолаку та дротаверину / Мамчур В.Й., Нефьодов О.О., Опришко В.І., Жилюк В.І., Кравченко К.О., Левих А.Е., Курт-Аметова Г.С., Курник А.В.; заявник та патентовласник Дніпро-

петр. держ. мед. акад. – № а 200902082; заявл. 10.03.09; опубл. 10.12.2009, Бюл. № 23.  
11. Пат. 50580 Україна, МПК А 61 К 31/196, С 07 D 217/20. Фармацевтична композиція для лікування гострого та хронічного болю / Лисицький А.Г., Мамчур В.Й., Нефьодов О.О.; заявник та патентовласник Лисицький Андрій

Георгійович – № у 201000587; заявл. 21.01.10; опубл. 10.06.2010, Бюл. № 11.  
12. Нефедов А.А. Спазмоанальгетики / А.А. Нефедов, В.И. Мамчур, В.И. Опрышко. – Днепропетровск: Свидлер, 2012. – 182 с.

## ФАРМАКОЛОГИЯ СПАЗМОЛИТИКОВ: РОЛЬ И МЕСТО В ТЕРАПИИ ПОЧЕЧНОЙ КОЛИКИ

*А.А. Нефёдов, В.И. Мамчур*

**Резюме.** В статье раскрыты вопросы терапии болевых синдромов, особенно вызванных спастическими состояниями. Подробно описано общие принципы лечения ноцицепции при почечной колике. Показано механизмы действия классических спазмолитических средств и их место в фармакотерапии болевых состояний. Акцентируется внимание на безоговорочное лидерство комбинированных препаратов, а именно анальгетиков со спазмолитиками, в лечении болевых синдромов, вызванных мочекаменной болезнью.

**Ключевые слова:** боль, спазм, почечная колика, спазмолитики.

## PHARMACOLOGY OF SPASMOLYTICS: THE ROLE AND PLACE IN THERAPY OF RENAL COLIC

*A.A. Nefiodov, V.I. Mamchur*

**Abstract.** The paper has disclosed the question of treating of pain syndromes, especially, those, caused by spastic states. The general principles of antinociceptive treating during renal colic have been described in detail. The mechanisms of action of classical spasmolytic drugs and their place in the pharmacotherapy of pain states have been demonstrated. Attention is accentuated on the unquestionable leadership of combined preparations, namely, analgesics with spasmolytics in the treatment of pain syndromes caused by urolithiasis.

**Key words:** pain, spasm, renal colic, spasmolytics.

S.I. "Medical Academy of Ukraine's MHP" (Dnipropetrovsk, Ukraine)

Рецензент – проф. І.І. Заморський

Buk. Med. Herald. – 2012. – Vol. 16, № 3 (63), part 2. – P. 172-175

Надійшла до редакції 15.08.2012 року

© О.О. Нефьодов, В.Й. Мамчур, 2012

УДК 616.6-053.3/31-053.1-07-08

*Д.Ю. Нечитайло*

## РОЛЬ НИРКОВОЇ ПАТОЛОГІЇ У ФОРМУВАННІ АРТЕРІАЛЬНОЇ ГІПЕРТЕНЗІЇ У ШКОЛЯРІВ

Буковинський державний медичний університет, м. Чернівці, Україна

**Резюме.** Обстежено 194 дитини шкільного віку. Дітям проводилось скринінгове визначення показників артеріального тиску. У 55 дітей встановлено підвищення артеріального тиску вище 95 %. Переважна більшість цих дітей мають, чи перенесли, певні ниркові

захворювання. Такі діти повинні входити в групу ризику по розвитку артеріальної гіпертензії.

**Ключові слова:** діти шкільного віку, хронічна ниркова патологія, артеріальний тиск.

**Вступ.** Поширеність артеріальної гіпертензії (АГ) серед дітей значно нижче, ніж серед дорослих: за даними епідеміологічних досліджень, вона становить від 1 до 5 % [2]. Есенційна гіпертензія у дітей трапляється набагато рідше, ніж у дорослих; її розповсюдженість дещо збільшується з віком. У дітей першого року життя, а також раннього і переддошкільного віку артеріальна гіпертензія розвивається вкрай рідко і в більшості ви-

падків має вторинний симптоматичний характер [3]. Найбільш схильні до розвитку артеріальної гіпертензії діти препубертатного та пубертатного віку, що багато в чому визначається властивими цим періодам дитинства вегетативними дисфункціями. За даними J. Verkovic (2006), у дітей із АГ у віці до 10 років на частку есенційної гіпертензії припадає 11 %, симптоматичної – відповідно 89 %. У дослідженні M. Arar (1994) показано, що

© Д.Ю. Нечитайло, 2012

серед підлітків поширеність есенційної гіпертензії становить 35 %, вторинної – 65 % [6].

Паренхіматозні захворювання нирок, коарктація аорти та стеноз ниркової артерії – найбільш часті причини вторинної гіпертензії в цьому віці. Причинами підвищення діастолічного артеріального тиску (АТ) у віці від 6 до 10 років, як правило, є паренхіматозні захворювання нирок і стеноз ниркових артерій [5]. Різке підвищення артеріального тиску в дітей цієї вікової групи може бути викликано такими захворюваннями нирок, як гострий пієлонефрит та гемолітичний уремичний синдром, який може стати причиною розвитку хронічної ниркової недостатності та хронічної АГ [6].

АТ визначається трьома основними факторами: тонусом судин, величиною серцевого викиду і об'ємом екстрацелюлярної рідини (ОЕР) [1]. На ранніх стадіях підвищення АТ, збільшення тонусу гладенької мускулатури артеріол може бути опосередковано активацією симпатико-адреналової системи через стимуляцію постсинаптичних  $\alpha_1$ -рецепторів і пресинаптичних  $\beta$ -рецепторів циркулюючим адреналіном із подальшим вивільненням норадреналіну. Підвищена активність симпатoadреналової системи в більшості випадків супроводжується посиленням насосної функції серця і збільшенням серцевого викиду. Надалі в процес втягуються циркулюючі (ангіотензин II, вазопресин ендогенний дигоксиподібний фактор) і локальні (ендотелін) вазоконстрикторні гормони, дія яких протистоїть вазодепресорній системі (простагландини, ендотеліальний релаксуючий чинник, система оксид азоту / L-аргінін) [6].

Провідна роль у регуляції ОЕР належить ниркам. Ряд факторів індукує затримку нирками іонів натрію і води, призводячи до підвищення артеріального тиску.

Кількість функціонуючих нефронів – при паренхіматозних захворюваннях нирок втрата ниркової паренхіми призводить до зменшення фільтруючої поверхні. Компенсаторно зростає перфузійний тиск для підтримки достатньої екскреції іонів натрію і води. Ниркові вазоконстриктори (ангіотензин II, адреналін, норадреналін), що сприяють також тубулярній реабсорбції іонів натрію.

Чинники, що сприяють тубулярній реабсорбції іонів натрію (альдостерон, дезоксикортикосте-

рон), активація симпатичної іннервації нирок, призводить до ниркової вазоконстрикції і підвищення тубулярної реабсорбції іонів натрію.

Наявність градієнта тиску між центральними артеріями і нирковим перфузійним тиском при стенозі ниркових артерій.

При АГ будь-якого генезу може спостерігатися поєднання перерахованих чинників, що не виключає провідної ролі одного з них. При есенційній АГ центральна роль у патогенезі відводиться підвищенню внутрішньоклітинної концентрації вільного іонізованого кальцію в гладеньком'язових клітинах артеріол, що призводить до наростання їх тонусу. При вазоренальній гіпертензії на початкових стадіях причиною підвищення АТ служить активація ренін-ангіотензин-альдостеронової системи. При тривалому збереженні АГ починають переважати чинники підвищення активності симпатичної нервової системи, пригнічення активності вазодепресорних ниркових субстанцій та порушення авторегуляції тонусу периферичних судин. Гіпертензія при ниркових паренхіматозних хворобах у великій мірі пов'язана з порушенням екскреції іонів натрію і води.

**Мета дослідження.** Виявити поширеність артеріальної гіпертензії та чинники її виникнення у школярів.

**Матеріал і методи.** Обстежено 194 дитини із с. Ванчиківці Новоселицького району та смт. Глибока Чернівецької області. Співвідношення дівчат та хлопців склало 1:1. Середній вік дітей склав  $13,4 \pm 0,12$  року.

У роботі використані наступні методи дослідження: антропометричні, клінічні, лабораторні, інструментальні та статистичні. Вимірювання артеріального тиску проводилось автоматичними манометрами фірми «MicroLife» зі змінними манжетами в ранковий час на обох руках, тричі, з інтервалом у 2 хвилини між кожним вимірюванням. Крім того, дітям із підвищеним АТ додатково проводилась електрокардіографія.

Лабораторне дослідження сечі проводилося за допомогою набору для скринінгових досліджень фірми «ARKRAY, Japan».

**Результати дослідження та їх обговорення.** Середній показник систолічного артеріального тиску під час першого вимірювання становив  $120,67 \pm 1,3$  мм рт.ст. (min – 74 мм рт.ст., max – 182 мм рт.ст.). Відповідно для другого вимірю-

Таблиця

Середні показники діастолічного артеріального тиску

№ вимірювання	Середній показник (M±m), мм рт.ст.	Розмах вимірювань	
		min, мм рт.ст.	max, мм рт.ст.
1-ше	69,9±0,99	39	128
2-ге	67,1±0,80	39	98
3-тє	66,4±0,94	34	130
Середнє значення	67,81±0,80	41	101



вання він складав  $113,78 \pm 1,07$  мм рт.ст. (min – 77 мм рт.ст., max – 164 мм рт.ст.) для третього –  $113,12 \pm 1,18$  мм рт.ст. (min – 74 мм рт.ст., max – 172 мм рт.ст.). У загальному середній показник систолічного артеріального тиску в обстежених дітей становив  $115,86 \pm 1,1$  мм рт.ст. (min – 82 мм рт.ст., max – 169 мм рт.ст.).

Середні показники діастолічного тиску наведені в таблиці.

У подальшому проводилась оцінка отриманих показників за перцентильними таблицями. Загальноприйнятими є використання таблиць розподілених за статтю, віком та зростом (у вигляді перцентильних коридорів). За передгіпертензію вважається показник у межах 90-95 % вікозростових перцентилей. Показник вище 95 % при першому вимірюванні оцінювався як гіпертензія. Якщо при повторних вимірюваннях через два тижні в таких дітей показник був нормальним, ми вважали, що в них має місце лабільна гіпертензія. Якщо артеріальний тиск залишався високим, ми визначали ступінь гіпертензії (I або II залежно від показника). У нашому дослідженні було зареєстровано 11 дітей із систолічним артеріальним тиском у межах 90-95 %. Також ми виявили 44 дитини з артеріальним тиском вище 95 вікозростової перцентилі. Щодо діастолічного тиску, то кількість дітей із підвищеним тиском була значно нижча. Так, у межах 90-95 % зареєстровано дев'ять дітей, а вище 95 % – 24 дитини.

Така невідповідність між підвищеним систолічним та діастолічним артеріальним тиском пов'язана з наявністю в дітей ниркової патології, для якої є типовим підвищення систолічного тиску, із збереженням нормального діастолічного, та наявністю високого пульсового. У цих же дітей, при скринінговому проведенні аналізу сечі частіше спостерігалася наявність мікроальбумінурії (у 7 із 12 дітей).

Поширена думка про те, що основною причиною підвищення артеріального тиску в дітей є захворювання нирок, у нашому випадку це підтверджено ще і анамнестичними даними: у двох дітей спостерігається хронічний пієлонефрит, у 17 дітей із 55 в останні три роки були зареєстровані гострі захворювання сечовидільної системи (цистит, пієлонефрит, дисметаболічна нефропатія).

### Висновки

1. Підвищений артеріальний тиск у дітей спостерігається у значному відсотку випадків, що

потребує від педіатрів знання методики оцінки норми артеріального тиску за віком, статтю та зростом дитини.

2. Переважна кількість дітей із підвищеним артеріальним тиском мають або перенесли захворювання сечовидільної системи, і вони повинні входити до групи ризику по загрозі розвитку гіпертензії в майбутньому.

**Перспективи подальших розробок.** На основі отриманих результатів перспективним є також вивчення виду ниркової патології, яка сприяє гіпертензії, а також її поєднання з порушеннями енергетичного обміну (ожиріння, зниження толерантності до глюкози, метаболічний синдром).

### Література

1. Бурлака Є.А. Гіпоксичні пошкодження в прогресуванні хронічного захворювання нирок у дітей / Є.А. Бурлака // Гал. лікар. вісник. – 2011. – № 2. – С. 16-19.
2. Зелвеян П.А. Показатели статической и динамической прессорной нагрузки (по данным суточного мониторинга АД) и функциональное состояние почек у больных гипертонической болезнью / П.А. Зелвеян, М.С. Буниатян, Е.В. Ощепкова // Кардиология. – 2011. – Т. 51, № 4. – С. 31-38.
3. Кричун І.І. Клінічні особливості вегетосудинної дистонії з артеріальною гіпертензією / І.І. Кричун, В.М. Пашковський, Л.В. Братко // Вісн. наук. досліджень. – 2011. – № 4. – С. 110-112.
4. Плотникова І.В. Влияние факторов риска развития сердечно-сосудистых заболеваний на формирование эссенциальной артериальной гипертонии в подростковом возрасте / І.В. Плотникова, В.В. Безляк, І.А. Ковалев // Педиатрия. – 2011. – Т. 90, № 5. – С. 11-15.
5. Hypertension, prehypertension, and transient elevated blood pressure in children: association with weight excess and waist circumference / S. Genovesi, L. Antolini, M. Giussani [et al.] // Am. J. Hypertens. – 2010. – Vol. 23 (7). – P. 756-761.
6. Prevalence and risk factors of hypertension among schoolchildren aged 12-14 years in Bursa / N. Akis, K. Pala, E. Irgil [et al.] // Turkey. Saudi Med. J. – 2007. – Vol. 28 (8). – P. 1263-1268.

## РОЛЬ ПОЧЕЧНОЙ ПАТОЛОГИИ В ФОРМИРОВАНИИ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ У ШКОЛЬНИКОВ

*Д.Ю. Нечитайло*

**Резюме.** Обследовано 194 ребенка школьного возраста. Детям проводилось скрининговое определение показателей артериального давления. У 55 детей установлено повышение артериального давления выше 95%. Подавляющее большинство этих детей имеют, или перенесли, определенные почечные заболевания. Такие дети должны входить в группу риска по развитию артериальной гипертонии.

**Ключевые слова:** дети школьного возраста, хроническая почечная патология, артериальное давление.

## THE ROLE OF RENAL PATHOLOGY IN THE FORMATION OF ARTERIAL HYPERTENSION IN SCHOOLCHILDREN

D.Yu. Nechytailo

**Abstract.** We have examined 194 children of school age. The children underwent a screening evaluation of the arterial pressure indexes. An evaluation of the arterial pressure has been established at the level of over 95 % in 55 children. The overwhelming majority of these children has, or suffered from renal diseases. Such children must be included into a risk group liable to arterial hypertension.

**Key words:** children of school age, chronic renal pathology, blood pressure.

Bukovinian State Medical University (Chernivtsi, Ukraine)

Рецензент – проф. Т.В. Сорокман

Buk. Med. Herald. – 2012. – Vol. 16, № 3 (63), part 2. – P. 175-178

Надійшла до редакції 04.09.2012 року

© Д.Ю. Нечитайло, 2012

УДК 616.61-008.64

Т.Д. Никула, В.О. Мойсеєнко, О.А. Бичков

## ХРОНІЧНА НИРКОВА НЕДОСТАТНІСТЬ – ПАТОГЕНЕТИЧНІ АСПЕКТИ ПРОГРЕСУВАННЯ ТА МОЖЛИВОСТІ ФАРМАКОЛОГІЧНОЇ КОРЕКЦІЇ

Національний медичний університет імені О.О. Богомольця, м. Київ, Україна

**Резюме.** Понад чверть століття тому вийшла друком монографія з клінічної фармакології та клінічної фармакоterapiї, серед співавторів якої – професори Ю.І. Іванов та Т.Д. Никула, а висвітлені в ній питання патогенетичних аспектів прогресування хронічної хвороби нирок залишаються актуальними і до цього часу.

Підвищенню ефективності лікування хворих на хронічну хворобу нирок шляхом вивчення імунних та ендотеліальних змін та сучасним підходам до нефропротекції присвячена дана робота.

**Ключові слова:** хронічна хвороба нирок, нефропротекція.

**Вступ.** При всьому розмаїтті захворювань, що лежать в основі хронічної ниркової недостатності (ХНН), гістологічні зміни в нирках на заключних її стадіях в основному однотипні. Із розвитком хронічного процесу втрачається морфологічна своєрідність вихідного захворювання і починають переважати фібропластичні процеси [8]. Так, різні морфологічні типи хронічного гломерулонефриту (мезангіопроліферативний, мезангіокапілярний, фокально-сегментарний гломерулосклероз, «мінімальні зміни клубочків», «мембранозна нефропатія») закономірно трансформуються у фібропластичний тип. Але є закономірним поява при цій патології гіпертрофованих нефронів на тлі масивного гломерулосклерозу та тубулоінтерстиціального фіброзу, що має певне прогностичне значення. Ці зміни в нирках зумовлені запальним процесом, дистрофічними, атрофічними змінами та багатьма іншими патогенними чинниками, котрі виводять з ладу каскад механізмів багатокомпонентного екстра- та інтрацелюлярного захисту нефрону [6, 7, 9]. Саме патогенетичним аспектам прогресування хронічної хвороби нирок була присвячена багаторічна співпраця двох українських вчених – професорів Ю.І. Іванова та Т.Д. Никули, результатом якої стали п'ять розділів монографії з клінічної фар-

макології та клінічної фармакоterapiї (1985, 1986) [1-5, 10]. Корекція імунних, ендотеліальних, гемодинамічних змін є актуальною в сучасній нефрології.

**Мета дослідження.** Підвищити ефективність лікування хворих на хронічну хворобу нирок шляхом вивчення імунних та ендотеліальних змін, розробка сучасних методик клінічної нефропротекції.

**Матеріал і методи.** Обстежено 108 хворих на хронічну хворобу нирок (ХХН) I-III стадій: гломерулонефрит (ГН) з артеріальною гіпертензією (АГ) та 30 осіб, які в результаті проведених клінічних та додаткових досліджень були визнані практично здоровими. При постановці діагнозу використовували класифікацію ХХН, яка була запропонована Інститутом нефрології Академії медичних наук України та прийнята на II Національному з'їзді нефрологів України (Харків, 2005). Дослідження та лікування проводили після отримання від кожного пацієнта *інформованої згоди на лікування* та обстеження. Усі групи сформовані репрезентативно за віком, статтю та клінічними проявами основного і супутніх захворювань, терапії, що проводилась, стадії ХХН, тривалості захворювання, активності процесу та наявності АГ. Середній вік у вибірці складав 46,53±6,45 року.

Пацієнти обстежені за допомогою комплексу загальноклінічних та інструментальних методів: загальний аналіз сечі, рівень добової протеїнурії, аналіз сечі за методами Нечипоренка, Зимницького. Протеїнурія оцінювалась як мінімальна – менше 1 г/добу, помірна – 1-3,5 г/добу, масивна – понад 3,5 г/добу. Функціональний стан нирок оцінювали за допомогою вирахування швидкості клубочкової фільтрації (за формулою Cockcroft-Gault), проводили ультразвукове дослідження. Деяким пацієнтам з метою верифікації діагнозу виконано біопсію нирок та екскреторну урографію. Рівень ендотеліну-1 (ЕТ-1) у плазмі крові досліджували імуноферментним методом на ридері PRP2100 (“Sanofi Diagnostic Pasteur”, Франція). Про вміст NO судили за концентрацією його стабільного кінцевого метаболіту – нітриту (NO<sub>2</sub>). Вміст NO<sub>2</sub> визначали в сироватці крові спектрофотометрично. Сироватковий вміст цитокінів інтерлекіну-1β (ІЛ-1β) та фактору некрозу пухлин-α (ФНП-α) визначали спектрофотоколориметричним методом із використанням набору реактивів для імуноферментного аналізу “ІЛ-1β-ИФА-БЕСТ” і “α-ФНО-ИФА-БЕСТ” (“Вектор-БЕСТ”, Новосибірськ). У роботі використовували напівавтоматичний аналізатор «Statfax» фірми «Labsystems» (Фінляндія).

#### Результати дослідження та їх обговорення.

Розподіл пацієнтів основної групи залежно від тривалості захворювання, активності процесу та наявності АГ: тривалість захворювання < 5 років – 13 (50,28±4,27 %), 5-10 років – 8 (30,77±4,04 %), > 10 років – 5 (19,23±2,89 %), активність процесу: 0 ступеня – 5 (19,23±1,60 %), I ступеня – 12 (46,15±4,22 %), II ступеня 5 (19,23±4,12 %) III ступеня – 4 (18,24±3,31 %), АГ м'яка – 6 (20,16±3,69 %), помірна – 14 (15,38±4,58 %), тяжка – 6 (22,06±5,99 %) за класифікацією ESH/ESC (2007) та Української асоціації кардіологів з профілактики та лікування АГ (2008).

Пацієнти основної групи разом із стандартним лікуванням отримували інгібітори ангіотензинперетворювального ферменту (фозиноприл) та антигомотоксичні препарати (АГТП: ренель, траумель та ліфоміозот) за авторською методикою (патент на винахід України), порівняльної групи знаходились виключно на стандартному лікуванні (з включенням антигіпертензивної терапії, але без фозиноприла, без АГТП). Рівень протеїнурії до початку терапії в основній групі в середньому складав (1,25±0,09) г/доб., у 20 осіб спостерігалася еритроцитурія (> 50 тис. в 1 мл сечі за даними проби Нечипоренка).

Динаміка показників ендотеліальної дисфункції (ЕД) у хворих на ХХН (здорові / до лікування / після лікування): ЕТ-1 (пг/мл) – 6,0±0,18 / 14,3±0,15\* / 7,5±0,02\*\*; ФНП-α (пг/мл) – 26,3±1,09/67,4±1,18\*/55,28±1,17; ІЛ-1β (пг/мл) 52,6±0,57/87,4±1,12\*/56,08±1,06\*\*; NO<sub>2</sub> (мкмоль/л) 2,5±0,05/1,5±0,05\*/2,3±0,05\*\*. У порівняльній групі (до лікуванні / після лікування): ЕТ-1 (пг/

мл) – 14,1±0,02\*/10,7±0,01\*\*; ФНП-α (пг/мл) – 67,2±1,05\*/ 61,28±1,17; ІЛ-1β (пг/мл) – 82,9±1,34\*/ 58,05±1,21\*\*; NO<sub>2</sub> (мкмоль/л) – 1,4±0,07\*/ 1,7±0,05 (\* – p<0,05 – порівняно зі здоровими; \*\* – p<0,05 – порівняно до лікування).

Залежно від стадії ХХН максимальні значення рівнів ЕТ-1, ФНП-α й ІЛ-1β та найнижчий вміст NO<sub>2</sub> було визначено у хворих на ХХН III стадії, що свідчить про виснаження адаптивних можливостей ендотелію з прогресуванням ХХН. Концентрація ЕТ-1 вірогідно збільшувалась у пацієнтів з тривалістю захворювання понад 10 років, та більш ніж вдвічі перевищувала цей показник у практично здорових осіб (p<0,001). Вміст NO<sub>2</sub>, навпаки, вірогідно знижувався з перебігом кожних п'яти років захворювання. Отримані дані вказують на активізацію процесів ендотеліального викиду вазоконстрикторів у хворих на ХХН I-III стадій: ГН з АГ. Встановлено тісний зв'язок між вираженістю дисфункції ендотелію та рівнем артеріального тиску: для I ступеня АГ характерно підвищення вмісту вазоконстриктора на 15,1 % (p<0,05) порівняно зі здоровими (p<0,05). Нами визначено прямий кореляційний зв'язок між рівнем ЕТ-1 і ступенем вираженості діастолічного артеріального тиску: r= +0,54; p=0,0001. Подібний зв'язок ми спостерігали між рівнем ЕТ-1 та креатиніном: r= +0,84; p=0,0001 у хворих на ХХН III ст., що вказує на поглиблення ЕД при прогресуванні ниркового фіброзу.

#### Висновок

Підсумовуючи отримані результати, можна зробити висновок, що у хворих на хронічну хворобу нирок (гломерулонефрит) провідним механізмом формування артеріальної гіпертензії та нефросклерозу є прогресування ендотеліальної дисфункції. Під впливом антигіпертензивної терапії, зокрема, поєднання фозиноприлу та антигомотоксичних препаратів, завдяки протизапальному, імуномодуючому та мембраностабілізуючому ефектам антигомотоксичних препаратів, досягається статистично значимий регрес ендотеліну-1, що є сприятливою умовою для корекції ендотеліальної дисфункції і встановлення рівноваги вазорегулюючої системи.

**Перспективи подальших досліджень.** Корекція гемодинамічних, імуних розладів та ЕД є перспективним напрямком у сповільненні темпів прогресування ХХН.

#### Література

1. Иванов Ю.И. Аминокислоты и гидролизаты белков / Ю.И. Иванов, Т.Д. Никула // Справ. по клин. фармакол. и фармакотерапии. – К.: Здоров'я, 1986. – С. 566-574.
2. Иванов Ю.И. Плазмозамещающие и дезинтоксикационные растворы / Ю.И. Иванов, Т.Д. Никула // Справ. по клин. фармакол. и фармакотерапии. – К.: Здоров'я, 1986. – С. 574-577.

3. Иванов Ю.И. Сахара / Ю.И. Иванов, Т.Д. Никула // Справ. по клин. фармакол. и фармакотерапии. – К.: Здоров'я, 1986. – С. 578.
4. Иванов Ю.И. Кислоты и основания / Ю.И. Иванов, Т.Д. Никула // Справ. по клин. фармакол. и фармакотерапии. – К.: Здоров'я, 1986. – С. 578-579.
5. Иванов Ю.И. Соли натрия, калия, кальция и фосфора / Ю.И. Иванов, Т.Д. Никула // Справ. по клин. фармакол. и фармакотерапии. – К.: Здоров'я, 1986. – С. 578-579.
6. Цитокинова ланка імунітету у хворих на ХХН І-ІІ ст., ХГН з НС, особливості залежно від форми та перебігу / М.О. Колесник, В.Є. Дріянська, М.Б. Величко [та ін.] // Укр. ж. нефрол. і діаліза : матеріали наук.-практ. конф. [«Актуальні питання нефрології»], 5-6 жовтня 2012 р., м. Ялта. – 2012. – Додаток № 1 до № 1 (33). – С. 20-21.
7. Мойсеенко В. О. Стан судинного ендотелію у хворих на хронічну хворобу нирок: хронічний гломерулонефрит з ураженням гастродуоденальної зони та динаміка показників ендотеліальної дисфункції під впливом антигомотоксичної терапії / В.О. Мойсеенко, Л.І. Рудюк // Наук. вісник Нац. мед. ун-ту ім. О.О. Богомольця. – 2008. – № 4. – С. 120–124.
8. Никула Т.Д. Хронічна ниркова недостатність / Т.Д. Никула. – К.: Задруга, 2001. – 515 с.
9. Рекомендации ESC/EAS (Европейское общество кардиологов/Европейское общество атеросклероза) по ведению пациентов с дислипидемиями (2011) // Практ. ангиол. – 2011. – № 9-10. – С. 5-22.
10. Справочник по клинической фармакологии и фармакотерапии / [И.С. Чекман, Т.Д. Никула, Е.Л. Ревуцкий и др.]; под ред. И.С. Чекмана и др. – К.: Здоров'я, 1985. – 736 с.

### ХРОНИЧЕСКАЯ ПОЧЕЧНАЯ НЕДОСТАТОЧНОСТЬ - ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ПРОГРЕССИРОВАНИЯ И ВОЗМОЖНОСТИ ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЙ КОРРЕКЦИИ

*Т.Д. Никула, В.О. Мойсеенко, О.А. Бычков*

**Резюме.** Почти четверть столетия назад увидела свет монография по клинической фармакологии и клинической фармакотерапии, среди соавторов которой – профессора Ю.И. Иванов и Т.Д. Никула. Отображенные в монографии вопросы патогенетических аспектов прогрессирования хронической болезни почек остаются актуальными и сегодня. Повышению эффективности лечения больных хронической болезнью почек путем изучения иммунных и эндотелиальных изменений и современным подходам к нефропротекции посвящена данная работа.

**Ключевые слова:** хроническая болезнь почек, нефропротекция.

### CHRONIC RENAL FAILURE - PATHOGENETIC ASPECTS OF PROGRESSION AND POSSIBILITIES OF PHARMACOLOGIC CORRECTION

*T.D. Nykula, V.O. Moiseienko, O.A. Bychkov*

**Abstract.** Over a quarter of a century ago a monograph in clinical pharmacology and clinical pharmacotherapy was published, professors Yu. I. Ivanov and T. D. Nykula being among its coauthors, whereas the questions of pathogenetic aspects of a chronic renal disease progression dealt with in it, remain topical up till now. The present paper deals with raising the efficacy of treating patients with chronic renal disease via studying immune and endothelial changes and modern approaches to nephroprotection.

**Key words:** chronic kidney disease, nephroprotection.

O.O. Bogomolets National Medical University (Kyiv, Ukraine)

Рецензент – проф. Л.О. Зуб

Buk. Med. Herald. – 2012. – Vol. 16, № 3 (63), part 2. – P. 178-180

Надійшла до редакції 30.08.2012 року

УДК 616.152.118-085-019

А.Г. Петренко

## МОЛЕКУЛЯРНЫЕ МЕХАНИЗМЫ КОМПЕНСАЦИИ АЛКАЛОЗА

Институт биоорганической химии им. академиков М.М. Шемякина и Ю.А. Овчинникова  
Российской академии наук, Москва, Российская Федерация

**Резюме.** Нами впервые в мире был найден метаболитный рецептор, являющийся клеточным сенсором слабощелочной среды. Им оказалась ранее считавшаяся «сиротской» рецепторная тирозинкиназа, член минисемейства инсулинового рецептора, получившая название инсулиновый рецептор-подобный рецептор (ИРР). Наибольшее количество ИРР выявлено в почках, где он обнаруживается лишь в субпопуляции вставочных клеток, выстилающих дистальные каналцы и секретирующих бикарбонат в почечный фильтрат. Мы установили, что естественным лигандом и активатором ИРР является гидроксил-анион, а ИРР выполняет функцию щелочного сенсора. Для анализа системной роли ИРР в регуляции

кисотно-щелочного равновесия нами была использована линия нокаутных мышей с генетически инактивированным геном ИРР. Измерение pH и бикарбоната в крови и моче мышей после щелочной нагрузки показало, что инактивация гена ИРР приводит к отсутствию правильного ответа почек, увеличивающих секрецию избыточного бикарбоната. Компенсация острого экспериментального алкалоза у нокаутных мышей достигалась за счет повышения концентрации  $\text{CO}_2$  в крови.

**Ключевые слова:** кислотно-щелочное равновесие, вставочные клетки, экскреция бикарбоната, нокаутные мыши, алкалоз.

**Введение.** Постоянство кислотно-щелочного равновесия является важнейшим свойством всех живых организмов. Одним из проявлений почечной недостаточности может быть развитие системного алкалоза, т.е. повышение pH крови выше физиологической нормы. При отсутствии компенсации алкалоз представляет непосредственную угрозу жизни и требует неотложной реанимационной терапии.

**Цель исследований.** Выяснение клеточных и молекулярных механизмов регуляции кислотно-щелочного равновесия и, в частности, изучение природных механизмов компенсации алкалоза.

**Материал и методы.** Исследования проведены на «нокаутных» мышах с генетически инактивированным геном инсулинового рецептор-подобного рецептора (ИРР) [6]. Мыши были получены путем экстракорпорального оплодотворения замороженной спермой мышей, трижды «нокаутных» по гену минисемейства рецептора инсулина [4].

С целью изучения состояния кислотно-щелочного равновесия нокаутных мышей переводили на щелочное питье. При щелочной нагрузке питьевую воду заменяли 0,28 М раствором бикарбоната натрия  $\text{NaHCO}_3$ . С целью исключения влияния натрия контрольных животных поили 0,28 М раствором хлорида натрия  $\text{NaCl}$  вместо 0,28 М раствора бикарбоната натрия  $\text{NaHCO}_3$ . Пробы крови и мочи забирали у животных через 7 дней.

У части нокаутных мышей моделировали острый экспериментальный алкалоз. При этом животным в хвостовую вену в течение 5 с вводили 1,3 % раствор  $\text{NaHCO}_3$  (200 мкл / 10 г массы тела). За 30 мин до введения  $\text{NaHCO}_3$ , а также через 5 и 15 мин после введения из ретроорбитального синуса забирались образцы крови в пластиковые капилляры (обработанные Lithin-гепарином, 50 ед / мл).

Состояние кислотно-щелочного равновесия анализировали по пробам крови и мочи живот-

ных с помощью газоанализатора Rapidpoint 405 (Siemens), а также газоанализатора ABL 725 (Radiometer, Копенгаген, Дания) [3, 4].

**Результаты исследования и их обсуждение.**

Нами впервые в мире был найден метаболитный рецептор, являющийся клеточным сенсором слабощелочной среды. Им оказалась ранее считавшаяся «сиротской» рецепторная тирозинкиназа [8], член минисемейства инсулинового рецептора, получившая название инсулиновый рецептор-подобный рецептор (ИРР, IRR). ИРР экспрессируется только в определенных популяциях клеток в отдельных тканях. Наибольшее количество ИРР выявлено в почках, где он обнаруживается лишь в субпопуляции эпителиальных клеток, выстилающих дистальные каналцы и секретирующих бикарбонат в почечный фильтрат [1, 7]. Данные клетки непосредственно контактируют с почечным фильтратом, pH которого, в отличие от крови, может существенно варьировать.

ИРР является членом минисемейства рецептора инсулина, куда также входит собственно рецептор инсулина и рецептор инсулин-подобного фактора роста [8]. Интересно, что ИРР абсолютно нечувствителен к инсулину и инсулин-подобному ростовому фактору [8, 9]. На сегодняшний день пептидно-белковые агонисты ИРР не найдены [5]. Мы установили, что естественным лигандом и активатором ИРР является гидроксил-анион, а ИРР исполняет функцию щелочного сенсора клетки [2]. Заметная активация рецептора ИРР наблюдалась при  $\text{pH} > 8.0$ . В подтверждение данной гипотезы было найдено, что pH чувствительность ИРР определяется структурными особенностями его внеклеточной части. В результате анализа сигнального пути, активируемого ИРР после обработки щелочной средой, было выявлено рецептор-зависимое фосфорилирование субстрата инсулинового рецептора и фосфатазы Akt. Также наблюдались изменения в структуре клеточного цитоскелета [3].

Для анализа системной роли ИРР в регуляции кислотно-щелочного равновесия нами была использована линия т.н. нокаутных мышей с генетически инактивированным геном ИРР [6]. Данные мыши жизнеспособны и в нормальных условиях не проявляют сильно выраженных патологических изменений. Мы определили 11 параметров крови мышей из групп дикого и нокаутного типа в обычных условиях [4]. Оказалось, что у мышей, нокаутных по рецептору ИРР, более высокое содержание бикарбоната в крови ( $22,9 \pm 1,0$  против  $19,9 \pm 0,6$ ), несколько повышен рН ( $7,29 \pm 0,03$  против  $7,21 \pm 0,02$ ) и гематокрит ( $54 \pm 1,1$  против  $50 \pm 1,0$ ). Остальные параметры практически не отличались в двух группах. Также у нокаутных мышей были обнаружены повышенный вес и увеличенная частота сердечных сокращений.

При введении в диету животных бикарбоната натрия нами была обнаружена почечная недостаточность у мышей, проявлявшаяся в существенном (примерно двухкратном) снижении их диуреза. Измерение рН и бикарбоната в крови и моче мышей после щелочной нагрузки в диете показало, что инактивация гена ИРР приводит к отсутствию правильного ответа почек, компенсирующего алкалоз путем секреции избыточного бикарбоната [3]. У нормальных мышей, концентрация бикарбоната в моче увеличивалась от 18 до 57 мМ, а рН мочи возрастал от 6,0 до 6,7. Напротив, у нокаутных мышей наблюдалось небольшое, в пределах статистической погрешности, снижение концентрации бикарбоната и рН мочи в ответ на введение бикарбоната. В крови нормальных животных бикарбонат и рН немного повышались в пределах статистической погрешности, а у нокаутных мышей рН поднимался от 7,26 до 7,34, а бикарбонат от 22 до 24,5 мМ. Также была обнаружена сниженная экспрессия в почках нокаутных мышей пендрина и протонного насоса, двух белковых маркеров бета-вставочных клеток почки, которые секретируют бикарбонат.

В условиях острого экспериментального алкалоза, индуцированного путем введения внутривенно 1 %  $\text{NaHCO}_3$  или 0,9 %  $\text{NaCl}$  (контроль) в объеме 1 мл / 100 г веса тела мыши, на 5-ой минуте после введения щелочного раствора динамика изменения концентрации бикарбоната и рН крови у нокаутных мышей была такая же, как и у мышей дикого типа – наблюдалось повышение рН крови и увеличение содержания в ней бикарбоната. На 15-ой минуте рН крови снижался, возвращаясь к норме, у мышей обеих групп, однако понижение рН крови у мышей дикого типа было сопряжено с понижением концентрации бикарбоната, тогда как у нокаутных мышей происходило повышение концентрации  $\text{CO}_2$  и уменьшение концентрации кислорода, а снижения концентрации бикарбоната не наблюдалось [4].

## Выводы

1. Клеточный сенсор слабощелочной среды инсулиновый рецептор-подобный рецептор является регулятором экскреции избыточной щелочи в почках при алкалозе.

2. Обычные и нокаутные мыши с инактивированным геном инсулиновый рецептор-подобный рецептор используют отличные от обычных мышей физиологические механизмы для компенсации алкалоза и в дальнейших исследованиях могут служить животной моделью некомпенсированного алкалоза.

## Перспективы дальнейших исследований.

На нокаутных мышцах исследовать состояние кислотно-щелочного равновесия при различных патологических состояниях.

## Литература

1. Insulin receptor-related receptor expression in non-A intercalated cells in the kidney / C.M. Bates, J.M. Merenmies, K.S. Kelly-Spratt [et al.] // *Kidney Int.* – 1997. – Vol. 52, № 3. – P. 674-681.
2. Effect of changes in ambient pH on phosphorylation of cellular proteins / I.E. Deev, K.P. Vasilenko, E. Kurmangaliev [at al.] // *Dokl. Biochem. Biophys.* – 2006. – Vol. 408. – P. 184-187.
3. Insulin receptor-related receptor as an extracellular alkali sensor / I.E. Deyev, F. Sohet, K.P. Vasilenko [at al.] // *Cell Metabolism.* – 2011. – Vol. 13, № 6. – P. 679-689.
4. Deficient Response to Experimentally Induced Alkalosis in Mice with the Inactivated *insrr* Gene / I.E. Deyev, D.I. Rzhovsky, A.A. Berchatchova [at al.] // *Acta Naturae.* – 2011. – Vol. 3, № 4. – P. 114-117.
5. Expression of the insulin receptor-related receptor is induced by the preovulatory surge of luteinizing hormone in thecal-interstitial cells of the rat ovary / G.A. Dissen, C. Garcia-Rudaz, V. Tapia [at al.] // *Endocrinology.* – 2005. – Vol. 147, № 1. – P. 155-165.
6. Preserved pancreatic beta-cell development and function in mice lacking the insulin receptor-related receptor / T. Kitamura, Y. Kido, S. Nef [et al.] // *Mol. Cell Biol.* – 2001. – Vol. 21, № 16. – P. 5624-5630.
7. Localization of insulin receptor-related receptor in the rat kidney / K. Ozaki, N. Takada, K. Tsujimoto [at al.] // *Kidney Int.* – 1997. – Vol. 52, № 3. – P. 694-698.
8. Shier P. Primary structure of a putative receptor for a ligand of the insulin family / P. Shier, V. M. Watt // *J. Biol. Chem.* – 1989. – Vol. 264, № 25. – P. 14605-14608.
9. Shier P. Tissue-specific expression of the rat insulin receptor-related receptor gene / P. Shier, V.M. Watt // *Mol. Endocrinol.* – 1992. – Vol. 6, № 5. – P. 723-729.

## МОЛЕКУЛЯРНІ МЕХАНІЗМИ КОМПЕНСАЦІЇ АЛКАЛОЗУ

А.Г. Петренко

**Резюме.** Нами вперше у світі був знайдений метаботропний рецептор, який є клітинним сенсором слабколузкого середовища. Ним виявився член мінісімейства інсулінового рецептора, що отримав назву інсуліновий рецептор-подібний рецептор (ІРР), який раніше вважався «сирітською» рецепторною тирозинкіназою. Найбільшу кількість ІРР виявлено в нирках, де він виявляється лише в субпопуляції вставних клітин, що вистилають дистальні каналці і секретують бікарбонат у нирковий фільтрат. Ми встановили, що природним лігандом і активатором ІРР є гідроксил-аніон, а ІРР виконує функцію лужного сенсора. Для аналізу системної ролі ІРР у регуляції кислотно-лужної рівноваги нами використана лінія нокаутних мишей з генетично інактивованим геном ІРР. Вимірювання рН і бікарбонату в крові та сечі мишей після лужного навантаження показало, що інактивація гена ІРР призводить до відсутності правильної відповіді нирок, що збільшує секрецію надлишкового бікарбонату. Компенсація гострого експериментального алкалозу в нокаутних мишей досягалася за рахунок підвищення концентрації  $\text{CO}_2$  в крові.

**Ключові слова:** кислотно-лужна рівновага, вставні клітини, екскреція бікарбонату, нокаутні миші, алкалоз.

## THE MOLECULAR MECHANISMS OF ALKALOSIS COMPENSATION

A.G. Petrenko

**Abstract.** A metabotropic receptor, being a cellular sensor of a mild alkaline medium has been discovered by us for the first time in the world. It turned out to be a previously regarded “orphaned” receptor – tyrosine kinase, a member of the insulin receptor minifamily named an insulin receptor-like receptor (IRR). The largest amount of IRR has been revealed in the kidneys where it is detected only in a subpopulation of intercalated cells, lining the distal tubules and secreting bicarbonate into the renal filtrate. We have established the hydroxyl anion is a natural ligand and activator of IRR whereas IRR performs the function of an alkaline sensor. In order to analyze the systemic role of IRR in the regulation of acid-base balance we used knock-out mice with a genetically inactivated IRR gene. A measurement of pH and blood and urinary bicarbonate in mice following an alkaline load has shown that an inactivation of the IRR gene results in the absence of the right response of the kidneys, increasing the secretion of acute experimental alkalosis in the knock-out mice was achieved at the expense of an elevated  $\text{CO}_2$  concentration.

**Key words:** acid-base balance, intercalated cells, excretion of bicarbonate, knock-out mice, alkalosis.

Institute of Bioorganic Chemistry Named after Acad. M.M. Shemyakin and  
Acad. Yu.A. Ovchinnikov of the Russian Academy of Sciences  
(Moscow, Russian Federation)

Рецензент – проф. І.І. Заморський

Buk. Med. Herald. – 2012. – Vol. 16, № 3 (63), part 2. – P. 181-183

Надійшла до редакції 30.08.2012 року

© А.Г. Петренко, 2012

УДК 612.46:612.017.2

*В.П. Пішак, М.І. Кривчанська, М.І. Грицюк, Ю.В. Ломакіна, В.Г. Хоменко*

## ПОКАЗНИКИ НИРКОВИХ ФУНКЦІЙ ЗА УМОВ СТАНДАРТНОГО РЕЖИМУ ОСВІТЛЕННЯ ТА ДІЇ АНАПРИЛІНУ

Буковинський державний медичний університет, м. Чернівці, Україна

**Резюме.** У статті наведені особливості показників ниркових функцій за умов стандартного режиму освітлення та дії анаприліну. Це має важливе значення для пізнання часової організації ренальних функцій, розуміння природи хронопатологічних явищ.

**Ключові слова:** хроноритми, анаприлін, функції нирок,  $\beta$ -адреноблокатори,  $\beta$ -адренорецептори.

**Вступ.** Тісна взаємодія організму з навколишнім середовищем підтримується складною, саморегульованою системою гомеостазу, здатною одночасно поєднувати і контролювати різноманітні функціональні процеси. Важливе місце в регуляції гомеостазу відіграють нирки. Цьому органу притаманна чітка циркадіанна періодичність.

**Мета дослідження.** Охарактеризувати циркадіанні зміни ниркових функцій за умов блокади  $\beta$ -адренорецепторів при стандартному режимі освітлення.

**Матеріал і методи.** Експерименти проведені на 75 білих нелінійних статевозрілих щурах-самцях масою  $160 \pm 20$  г. Упродовж одного місяця

© В.П. Пішак, М.І. Кривчанська, М.І. Грицюк, Ю.В. Ломакіна, В.Г. Хоменко, 2012

до початку та під час експерименту тварин утримували у віварії за умов сталої температури (18-21° C) і вологості повітря (50-55 %) в окремих клітках з вільним доступом до води та їжі за умов стандартного режиму освітлення. Експерименти проводили у двох серіях. Перша серія – інтактні тварин. У другій серії – вводили анаприлін внутрішньоочеревинно щоденно в дозі 2,5 мг/кг маси тіла на дистильованій воді о 19.00 год упродовж семи днів експерименту. Вивчали структуру добових ритмів екскреторної, іонорегулювальної та кислоторегулювальної функцій нирок за фізіологічної активності шишкоподібної залози та введення анаприліну.

#### Результати дослідження та їх обговорення.

За результатами проведених експериментів нами встановлено, що введення тваринам досліджуваного  $\beta$ -блокатора анаприліну [1] за стандартних умов освітлення (12.00С:12.00Т) призводить до порушень циркадіанної організації ниркових функцій. Середньодобовий рівень сечовиділення зменшився порівняно з інтактними тваринами на 43 %. Мінімальні значення реєстрували о 08.00 год та 16.00 год, акрофаза зміщувалася на 24.00 год, проте амплітуда ритму істотно не змінювалася [2, 4].

Причиною зменшення діурезу стало зниження швидкості клубочкової фільтрації, мезор якої склав  $139,9 \pm 24,69$  мкл/хв/100 г. При введенні анаприліну даний показник знизився більш, ніж удвічі порівняно з інтактними тваринами, при цьому амплітуда ритму зростає.

Зниження процесів ультрафільтрації призвело до зменшення рівня відносної реабсорбції води. Середній за добу рівень становив  $98,9 \pm 0,11$  %, амплітуда не перевищувала  $0,3 \pm 0,09$  %. Найближчими до контролю ці значення були у вечірній проміжок доби, що засвідчує збереження механізмів клубочково-канальцевого балансу. Водночас дослідження виявили зростання азотемії. Акрофазу ритму концентрації креатиніну в плазмі реєстрували о 16.00 год, середньодобовий рівень становив  $51,6 \pm 1,92$  мкмоль/л, амплітуда ритму знизилася на 36 % відносно контрольних хронограм.

Уведення тваринам анаприліну в дозі 2,5 мг/кг маси тіла викликало істотне гальмування екскреції іонів калію. Найнижчими були значення з 08.00 год до 16.00 год, хоча і у вечірній проміжок вказаний показник відрізнявся від контролю. Мезор екскреції іонів калію склав  $25,1 \pm 1,72$  мкмоль/2год/100 г. Амплітуда ритму також зменшувалася.

При цьому виникало зростання екскреції білка із сечею упродовж усього періоду спостереження. Середньодобовий рівень його майже вдвічі перевищував показники інтактних тварин та становив  $0,007 \pm 0,001$  мг/2 год/100 г.

Зміни величин іонорегулювальної функції нирок відзначалися гіпернатріємією, зниженням концентрації іонів натрію у сечі та його екскреції упродовж доби. Мезор ритму становив  $0,5 \pm 0,02$  мкмоль/2 год/100 г з амплітудою  $16,2 \pm 4,29$  %.

Відповідно до зростання концентрації іонів натрію в плазмі та зниження його фільтраційного заряду ( $7,8 \pm 1,35$  мкмоль/хв/100 г), реєстрували зменшення абсолютної реабсорбції катіона. Найнижчі показники фіксували в ранковий період спостереження, акрофазу – опівночі. Середній рівень за добу склав  $7,9 \pm 1,35$  мкмоль/хв/100 г [2, 3].

Уведення анаприліну призвело до зниження проксимального транспорту іонів натрію. Відбулися фазові зміни структури ритму, батифазу реєстрували о 08.00 год та о 12.00 год, акрофазу – опівночі. Середньодобовий рівень сягав  $0,9 \pm 0,16$  ммоль/2 год/100 г, амплітуда ритму –  $49,9 \pm 9,03$  %.

Дистальний транспорт іонів натрію знизився на 36 % та залишався таким упродовж усього періоду спостереження. Акрофазу реєстрували опівночі, батифазу – о 08.00 год. Мезор ритму становив  $86,8 \pm 6,16$  мкмоль/2 год/100 г, амплітуда не перевищувала  $16,5 \pm 5,74$  %.

Зміни механізмів реабсорбції іонів натрію викликали відповідні перебудови кислоторегулювальної функції нирок. рН сечі збільшувався відносно показників тварин, яким не вводили анаприліну. Середній рівень за добу склав  $7,2 \pm 0,04$  од, амплітуда –  $1,5 \pm 0,52$  %. Залуження сечі відбувалося ймовірно за рахунок зменшення екскреції титрованих кислот. Даний показник зменшився на 60 %, середньодобовий рівень становив  $2,2 \pm 0,43$  мкмоль/2 год/100 г. При цьому спостерігали збільшення амплітуди показника майже вдвічі.

Незважаючи на зниження кислотності сечі, у перерахунку на 100 мкл клубочкового фільтрату стандартизована екскреція аміаку зменшувалася на 12 % відносно даних контрольних хронограм. При цьому амплітуда ритму істотно не змінювалася.

Реєстрували істотне зниження екскреції іонів водню. Мезор ритму даного показника склав  $1,3 \pm 0,12$  нмоль/2 год/100 г, амплітуда –  $17,9 \pm 5,16$  %.

Амонійний коефіцієнт теж знижувався упродовж доби. Акрофаза змістилася з 04.00 год на 16.00 год. Відбулася зміна фазової структури ритму. Середній за добу рівень становив  $9,7 \pm 0,95$  од., амплітуда істотно не відрізнялася від даних контролю і становила  $27,8 \pm 6,13$  %.

#### Висновок

Уведення дослідним тваринам  $\beta$ -блокатора анаприліну в дозі 2,5 мг/кг маси тіла призводить до таких перебудов основних ниркових функцій: зменшення середньодобового рівня сечовиділення порівняно з інтактними тваринами на 43 %, зниження швидкості клубочкової фільтрації, зростання азотемії, збільшення екскреції білка із сечею, гіпернатріємії та зниження екскреції іонів натрію упродовж доби, зменшення абсолютної реабсорбції катіона, гальмування проксимальної та дистальної реабсорбції іонів натрію, зниження кислотності сечі, зменшення екскреції іонів водню та амонійного коефіцієнта.



**Перспективи подальших досліджень.** Продовження вивчення блокади  $\beta$ -адренорецепторів за умов різної функціональної активності епіфіза та дослідження можливостей корекції виявлених порушень ниркових функцій за допомогою різноманітних фармацевтичних препаратів.

#### Література

1. Давыдова И.В. Бета-адреноблокаторы: механизмы действия, классификация, показания и противопоказания к применению / И.В. Давыдова // Кардиология. – 2009. – Т. 60, № 4. – С. 70-78.
2. Кривчанська М.І. Вплив анаприліну на показники іонорегулювальної та кислоторегулювальної функції нирок за умов гіпофункції шиш-

коподібної залози: Тези доп. Всеукр. наук.-практ. конф. молод. вчених [Акт. питання медичної науки та практики], 29 вересня 2011 р. / М.І. Кривчанська. – Запоріжжя, 2011. – Вип. 78, Т. 2, Кн. 1. – С. 20-26.

3. Пішак В.П. Вплив мелатоніну на хроноритми транспорту іонів натрію у нирках / В.П. Пішак, М.І. Милованова // Бук. мед. вісник. – 2005. – Т. 9, № 3. – С. 138-140.
4. Хронометричні особливості екскреторної функції нирок за умов гіпофункції шишкоподібної залози / В.П. Пішак, Р.Є. Булик, Н.М. Шумко [та ін.] // Бук. мед. вісник. – 2005. – Т. 9, № 1. – С. 94-96.

### ПОКАЗАТЕЛИ ПОЧЕЧНЫХ ФУНКЦИЙ В УСЛОВИЯХ СТАНДАРТНОГО РЕЖИМА ОСВЕЩЕНИЯ И ДЕЙСТВИЯ АНАПРИЛИНА

*В.П. Пішак, М.І. Кривчанська, М.І. Грицюк, Ю.В. Ломакіна, В.Г. Хоменко*

**Резюме.** В статье приведены особенности показателей почечных функций в условиях стандартного режима освещения и действия анаприлина. Это важно для изучения часовой организации ренальных функций, понимания природы хронопатологических явлений.

**Ключевые слова:** хроноритмы, анаприлин, функции почек,  $\beta$ -адреноблокаторы,  $\beta$ -адренорецепторы.

### INDICES OF THE RENAL FUNCTIONS UNDER THE STANDARD LIGHTING AND ANAPRILINUM ACTION

*V.P. Pishak, M.I. Kryvchanska, M.I. Hrytsiuk, Yu.V. Lomakina, V.H. Khomenko*

**Abstract.** The paper presents the peculiarities of the indices of the renal functions under the conditions of the standard lighting regimen and anaprilinum action. It is of great importance for better learning the time organization of the renal functions, understanding the nature of chronopathological phenomena.

**Key words:** chronorhythms, anaprilinum, renal functions, beta-adrenoblockers, beta-adrenoreceptors.

Bukovinian State Medical University (Chernivtsi, Ukraine)

Рецензент – проф. І.І. Заморський

Buk. Med. Herald. – 2012. – Vol. 16, № 3 (63), part 2. – P. 183-185

Надійшла до редакції 10.09.2012 року

© В.П. Пішак, М.І. Кривчанська, М.І. Грицюк, Ю.В. Ломакіна, В.Г. Хоменко, 2012

УДК 615.254-08-039.71

*М.В. Покровский, В.И. Кочкаров, Т.Г. Покровская, О.И. Братчиков, И.Н. Должикова, С.В. Мягченко, В.А. Филимонов*

### ЭКСПРЕССИЯ ЭНДОГЛИНА И ЭНДОТЕЛИАЛЬНОЙ NO-СИНТАЗЫ В ПОЧКАХ ПРИ ДИСТАНТНОМ И ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОМ ПРЕКОНДИЦИОНИРОВАНИИ

Белгородский государственный национальный исследовательский университет, Белгород, Россия

**Резюме.** В статье изложены результаты исследований влияния дистантного прекодиционирования путем создания кратковременной ишемии конечностей и фармакологического прекодиционирования ингибиторами фосфодиэстеразы-5 на экспрессию эндотелиального фактора CD105 (эндоглина) и эндотелиальной NO-синтазы в клубочковых капиллярах почек в отдаленном периоде после ишемии-реперфузии. Установлено сопо-

ставимое протективное действие как дистантного, так и фармакологического прекодиционирования и их кумулятивный эффект. Обсуждаются возможные механизмы защитного действия прекодиционирования при ишемии-реперфузии почек.

**Ключевые слова:** ишемия-реперфузия почек, эндоглин, NO-синтаза.

© М.В. Покровский, В.И. Кочкаров, Т.Г. Покровская, О.И. Братчиков, И.Н. Должикова, С.В. Мягченко, В.А. Филимонов, 2012

**Введение.** Одной из самых острых проблем при патологии сердечно-сосудистой системы, нарушениях мозгового кровообращения, медицинских манипуляциях, связанных с временным исключением кровотока, является профилактика ишемических и реперфузионных повреждений органов. Одним из перспективных подходов к решению данной проблемы является разработка методов, основанных на феномене прекондиционирования – включении механизмов повышения резистентности структур органов к недостаточному кровоснабжению. Данное явление впервые открыто С.Е. Mitty и соавт. [8] как повышение резистентности миокарда к повреждению путем коротких эпизодов коронарной ишемии. Спектр исследований в настоящее время вышел далеко за рамки ишемической болезни сердца. Сформировалось не менее перспективное направление фармакологического прекондиционирования, основанное на знаниях отдельных механизмов повышения резистентности органов к ишемии [1, 3, 4]. На разных моделях показано протективное действие ингибиторов фосфодиэстеразы-5 при ишемических [6] и токсических повреждениях миокарда [7], гипоксических повреждениях нейронов [5]. В связи с имеющимися неизученными аспектами проблемы нами была поставлена цель изучения эффектов дистантного и фармакологического прекондиционирования с применением ингибитора фосфодиэстеразы-5 тадалафила при ишемии-реперфузии почек.

**Материал и методы.** Исследование выполнено на 60 белых лабораторных крысах-самцах массой 200-250 г. Животные распределены на шесть серий по 10 особей в каждой: контрольная (серия 1) и пять экспериментальных (табл.). Животных выводили из эксперимента через 21 сутки после моделирования ишемии. Для иммуногистохимического исследования изготавливали мультиблоку по типу технологии «TissueMicroarray» по 15 кусочков размером 3x3 мм из участков сохраненной почечной ткани. Используются поликлональные антитела к CD105 (SpringBioscience, USA; «Биовитрум») и эндотелиальной (eNOS) NO-синтазе (CellMarque, США; «Микротесты») в рекомендованных разведениях.

**Результаты исследования и их обсуждение.** На 21-е сутки после моделирования ишемии-реперфузии в почках завершаются процессы организации очагов некрозов с развитием нефросклероза различной степени выраженности. У интактных животных средняя относительная масса левой почки составляет 0,0049 г/г. На 21-е сутки во всех экспериментальных сериях масса левых почек снижена практически в равной степени: в серии 2 – 0,0035, серии 3 – 0,0031, серии 4 – 0,0032, серии 5 – 0,0030, серии 6 – 0,0032. Однако гравиметрические показатели не отражают структурные изменения, произошедшие в подвергнутых ишемии-реперфузии почках и в контрлатеральных почках. Через три недели после повреждения паренхимы левых почек на 50-75 % по ре-

зультатам обзорного патогистологического исследования замещена склеротической фиброзной тканью, тогда как в сериях с различными вариантами прекондиционирования нефросклеротические изменения имели сегментарный характер с поражением не более 50% почечной ткани. Закономерных изменений относительной массы правых почек, которая могла бы отражать компенсаторную гипертрофию, мы не выявили, но в группе 2 она была наибольшей (0,0042). Результаты количественной оценки экспрессии CD105 и eNOS представлены в таблице. В норме оба маркера относительно равномерно экспрессируются в эндотелии клубочковых капилляров, в несколько меньшей степени в перитубулярных капиллярах. Определяется яркая экспрессия в эндотелии мелких артерий (рис. 1, 2). На 21-е сутки после ишемии-реперфузии почек как визуально, так и при количественном анализе определяется достоверное снижение экспрессии обоих маркеров в клубочковых капиллярах (рис. 1Б, 2Б) вне зависимости от топографии и диаметров почечных телец. При корреляционном анализе не выявлено достоверной зависимости между экспрессией CD105 и eNOS во всех сериях, кроме 6-й (с введением глибенкламида). В этой серии коэффициент линейной корреляции составил 0,92, коэффициент корреляции Спирмена 0,88 ( $p < 0,05$ ). При различных вариантах прекондиционирования выявлены в целом положительные, но отличающиеся по степени выраженности эффекты. В серии 3 с дистантным прекондиционированием экспрессия CD105 приблизилась к значениям у интактных контрольных животных, экспрессия eNOS осталась достоверно ниже. Напротив, при фармакологическом прекондиционировании ингибитором фосфодиэстеразы-5 сиалисом (серия 4) уровень экспрессии CD105 оказался ниже контрольных значений, а экспрессия eNOS вернулась к показателям у контрольных животных. При комбинированном прекондиционировании (серия 5) показатели экспрессии обоих маркеров не отличались от контрольных, уровень CD105 был даже несколько выше (таблица). Введение глибенкламида, как показывают количественный анализ и визуально наблюдавшиеся изменения, в равной степени блокирует эффект комбинированного прекондиционирования в отношении как CD105, так и eNOS.

### Выводы

1. Дистантное прекондиционирование путем кратковременной ишемии конечности и фармакологическое прекондиционирование ингибитором фосфодиэстеразы-5 сиалисом обладает протективным эффектом на эндотелий сосудов клубочков почек, уменьшая степень повреждения в отдаленном периоде после ишемии-реперфузии, что реализуется по эндотелиального фактора (CD105) и эндотелиальной NO-синтазы (eNOS) зависимым путем.

2. При дистантном прекондиционировании восстановление экспрессии CD105 происходит

Таблица

## Количественные показатели экспрессии эндотелина (CD105) и эндотелиальной NO-синтазы (eNOS)

№ серии	Вид эксперимента	Удельная площадь иммунореактивного вещества (%) среднее значение + $\sigma$	
		CD105	eNOS
1	Контрольная серия	15,67±1,65	24,30±3,48
2	Ишемия-реперфузия левой почки	7,23±1,73*	5,73±1,82*
3	Дистантное прекондиционирование ишемия-реперфузия почки	14,47±1,55	15,80±1,94*
4	Фармакологическое прекондиционирование – ишемия- реперфузия почки	12,27±1,72*	25,63±3,09 5
5	Фармакологическое+дистантное прекондиционирование – ишемия реперфузия почки	17,8±1,47*	24,90±3,29
6	Фармакологическое+дистантное прекондиционирование на фоне введения глибенкламида – ишемия- реперфузия почки	6,80±1,61* *	7,03±1,77

Примечание. \* –  $p < 0,05$  по критерию t Стьюдента

раньше, чем eNOS; при фармакологическом пре-кондиционировании наблюдается обратная зависимость.

3. Дистантное и фармакологическое пре-кондиционирование обладают кумулятивным защитным эффектом при ишемии-реперфузии почек.

## Литература

1. Возможности фармакологической коррекции хронической ишемии конечности в эксперименте / Е.Б. Артюшкова, Д.В. Пашков, М.В. Покровский [и др.] // Эксперим. и клин. фармакол. – 2008. – Т. 71, № 3. – С. 23-25.
2. Методические подходы для количественной оценки развития эндотелиальной дисфункции при L-NAME-индуцированной модели дефицита оксида азота в эксперименте / М.В. Покровский, В.И. Кочкаров, Т.Г. Покровская [и др.] // Кубан. науч. мед. вестник. – 2006. – № 10 (91). – С. 72-77.
3. Фармакологическая коррекция L-аргинином «ADMA-ENOS-ассоциированных мишеней» при экспериментальной преэклампсии / М.В. Покровский, Т.Г. Покровская, В.В. Гуреев [и др.] // Кубан. науч. мед. вестник. – 2010. – № 1. – С. 85-92.
4. Phosphodiesterase-5 inhibition abolishes neuron apoptosis induced by chronic hypoxia independently of hypoxia-inducible factor-1  $\alpha$  signaling / A. Caretti, P. Bianciardi, R. Ronchi [et al.] // J. of Experimental Biology and Medicine. – 2012. – Vol. 233. – P. 1222-1230.
5. Das A. Phosphodiesterase-5 inhibitor sildenafil preconditions adult cardiac myocytes against necrosis and apoptosis / A. Das, L. Xi, C. Kukreja // The J. of Biological Chemistry. – 2005. – Vol. 280, № 13. – P. 12944-12955.
6. Phosphodiesterase 5 inhibition with sildenafil attenuates cardiomyocyte apoptosis and left ventricular dysfunction in a chronic model of doxorubicin cardiotoxicity / P.W. Fisher, F.N. Salloum, A. Das [et al.] // Circulation. – 2005. – Vol. 111. – P. 1601-1610.
7. Murry C.E. Preconditioning with ischemia: a delay of lethal cell injury in ischemic myocardium / C.E. Murry, R.B. Jennings, K.A. Reimer // Circulation. – 1986. – Vol. 14. – P. 1124-1136.

## ЕКСПРЕСІЯ ЕНДОГЛІНУ І ЕНДОТЕЛІАЛЬНОЇ NO-СИНТАЗИ В НИРКАХ ПРИ ДИСТАНТНОМУ І ФАРМАКОЛОГІЧНОМУ ПРЕКОНДИЦІОНУВАННІ

*М.В. Покровський, В.І. Кочкаров, Т.Г. Покровська, О.І. Братчиков, І.М. Должикова, С.В. Мягченко, В.А. Філімонов*

**Резюме.** У статті викладені результати досліджень впливу дистантного прекондиціонування шляхом створення короткочасної ішемії кінцівок і фармакологічного прекондиціонування інгібіторами фосфодіестерази-5 на експресію ендотеліального фактора CD105 (ендогліну) і ендотеліальної NO-синтази в клубочкових капілярах нирок у віддаленому періоді після ішемії-реперфузії. Встановлено зрівняну протективну дію як дистантного, так і фармакологічного прекондиціонування та їх кумулятивний ефект. Обговорюються можливі механізми захисної дії прекондиціонування при ішемії-реперфузії нирок.

**Ключові слова:** ішемія-реперфузія нирок, ендоглін, NO-синтаза.

**EXPRESSION OF ENDOGLIN AND ENDOTHELIAL NO-SYNTHASE IN THE KIDNEYS WITH DISTANT AND PHARMACOLOGICAL PRECONDITIONING**

*M.V. Pokrovsky, V.I. Kochkarov, T.G. Pokrovskaya, O.I. Bratchikov, I.N. Dolzhikova, S.V. Myagchenko, V.A. Filimonov*

**Abstract.** The paper sets forth the results of investigations of the influence of distant preconditioning via creating short-term ischemia of extremities and pharmacological preconditioning by means of the inhibitor of phosphodiesterase-5 on the expression of endothelial factor CD105 (endoglin) and endothelial NO-synthase in glomerular capillaries of the kidneys during a remote period following ischemia-reperfusion. A comparable protective action of both distant and pharmacological preconditioning and their cumulative effect have been established. Possible mechanisms of a protective action of preconditioning in renal ischemia-reperfusion are discussed.

**Key words:** renal ischemia-reperfusion, endoglin, NO synthase.

State National Research University (Belgorod, Russian Federation)

Рецензент – проф. І.І. Заморський

Buk. Med. Herald. – 2012. – Vol. 16, № 3 (63), part 2. – P. 185-188

Надійшла до редакції 10.09.2012 року

---

© М.В. Покровский, В.И. Кочкаров, Т.Г. Покровская, О.И. Братчиков, И.Н. Должикова, С.В. Мягченко, В.А. Филимонов, 2012

УДК 615.254-08-039.71

*М.В. Покровский, В.И. Кочкаров, Т.Г. Покровская, О.И. Братчиков, И.Н. Должикова, С.В. Мягченко, В.А. Филимонов*

**УРОВЕНЬ ЭКСПРЕССИИ ЦИКЛООКСИГЕНАЗЫ-2 В ПОЧКАХ ПОСЛЕ ИШЕМИИ-РЕПЕРФУЗИИ И НА ФОНЕ ДИСТАНТНОГО И ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОГО ПРЕКОНДИЦИОНИРОВАНИЯ**

Белгородский государственный национальный исследовательский университет, Белгород, Россия

---

**Резюме.** В статье изложены результаты исследований влияния дистантного и фармакологического preconditionирования ингибитором фосфодиэстеразы-5 салисом на экспрессию циклооксигеназы-2 (СОХ-2) в почках при ишемии-реперфузии. Установлено выраженное влияние фармакологического preconditionирования на экспрессию СОХ-2 в почках, превышающее

эффект дистантного preconditionирования. Обсуждены возможные эффекты preconditionирующих влияний и роль СОХ-2.

**Ключевые слова:** ишемия почек, preconditionирование, фосфодиэстераза-5, циклооксигеназа-2.

---

**Введение.** Явление preconditionирования, открытое и впервые изученное С. Е. Murry и соавт. [7] как повышение резистентности миокарда к повреждению путем коротких эпизодов коронарной ишемии, в настоящее время является одним из перспективных в теоретическом и прикладном отношении направлений исследований в фармакологии. В результате изучения на различных моделях ишемического повреждения и влияния на него дистантного и фармакологического preconditionирования [1, 2, 3] выявлены многие механизмы preconditionирующих влияний. Одним из доказанных в ряде моделей preconditionирующим фармакологическим агентом являются ингибиторы фосфодиэстеразы-5 (ФДЭ-5). Их эффективность продемонстрирована при ишемических [5, 8, 9] и токсических повреждениях миокарда [6], гипоксических повреждениях нейронов [7]. Основной эффект ингибиторов ФДЭ-5

связан с увеличением накопления циклического гуанозинмонофосфата (ц-ГМФ).

**Цель исследования.** Изучить влияние дистантного и фармакологического preconditionирования с применением ингибитора ФДЭ-5 на экспрессию СОХ-2 в структурах почек в раннем и позднем периодах после моделирования ишемии-реперфузии.

**Материал и методы.** Исследование выполнено на 90 белых лабораторных крысах-самцах массой 200-250 г. Животные распределены на девять серий по десять особей в каждой: контрольная (серия 1) и восемь экспериментальных.

Животных выводили из эксперимента через 21 сутки после моделирования ишемии. Для иммуногистохимического исследования изготавливали мультиблоки по типу технологии «TissueMicroarray» по 15 кусочков размером 3x3 мм из участков сохранный почечной ткани.

---

© М.В. Покровский, В.И. Кочкаров, Т.Г. Покровская, О.И. Братчиков, И.Н. Должикова, С.В. Мягченко, В.А. Филимонов, 2012

Использованы кроличьи моноклональные антитела к СОХ-2 (клон SP-21; CellMarque, США; «Микротесты»), реагирующие с антигенами тканей крыс, в рекомендованном разведении 1:500.

**Результаты исследования и их обсуждение.** У контрольных животных экспрессия СОХ-2 выявлена в клетках плотных пятен (рис. 1А), структурах почечных клубочков, по топографии и морфологическим признакам соответствующим подоцитам и мезангиальным клеткам, эпителиоцитах толстых сегментов петель нефронов и интерстициальных клетках мозгового вещества (рис. 1Б). В наибольшей степени реакция была выражена в интерстициальных клетках. Среднее количество почечных телец, в области которых выявлены плотные пятна с позитивной реакцией на СОХ-2, составило  $9,1 \pm 1,0$  %, количество иммунопозитивных клеток в плотном пятне варьировало

от 1 до 4 (в среднем  $2,3 \pm 0,8$ ). Количество иммунопозитивных клеток в составе эпителия толстых сегментов петель нефронов на  $1 \text{ мм}^2$  составило в среднем  $10,3 \pm 1,3$ . Через сутки после моделирования ишемии-реперфузии (серия 2) в зонах сохранившейся почечной паренхимы произошло достоверное снижение количества почечных телец с экспрессией СОХ-2 до  $2,9 \pm 1,0$  %, среднего количества иммунореактивных клеток в толстых сегментах до  $1,3 \pm 1,1$  на  $1 \text{ мм}^2$ . В мозговом веществе выявлена явная гиперплазия иммунореактивных на СОХ-2 интерстициальных клеток, которые определялись в виде крупных скоплений между канальцами (рис. 1Д). В корковом веществе выражены диффузные склеротические изменения, дилатация канальцев и обильное количество белковых цилиндров, которые давали неспецифическую реакцию в иммуногистохимических препаратах (рис. 1Г).

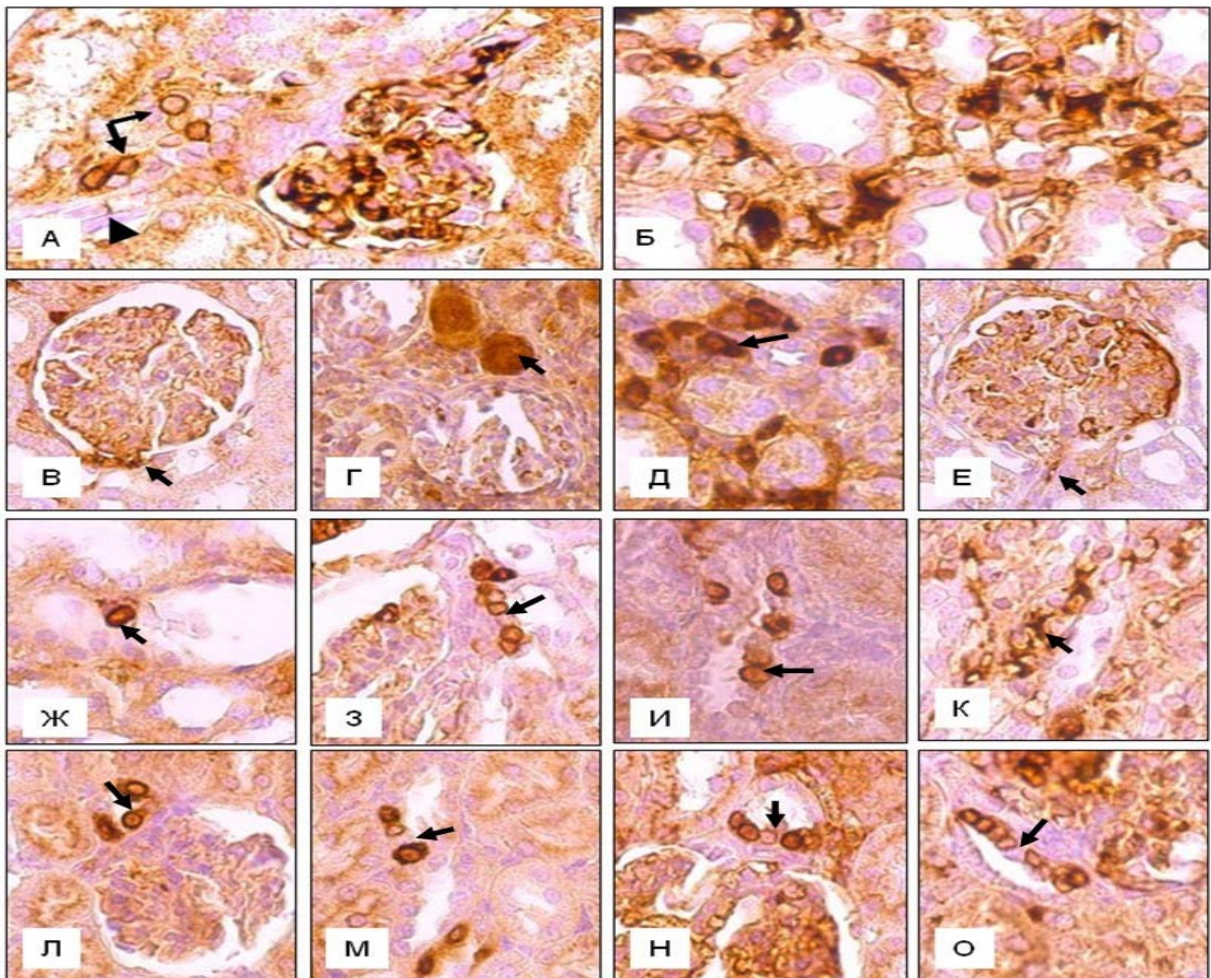


Рис. 1. Иммуногистохимическое исследование экспрессии СОХ-2 в контроле (А, Б), через 1 сутки (В), 21 сутки (Г, Д) после ишемии-реперфузии, через 1 (Е, Ж), 21 сутки (З, И, К) на фоне введения сиалиса, через 21 сутки (Л, М) на фоне дистантного прекоондиционирования, 21 сутки (Н, О) после комбинированного прекоондиционирования. А – экспрессия СОХ-2 в небольшом количестве клеток плотного пятна (двойная стрелка), мезангии и подоцитах почечного клубочка, кончиком стрелки указана приносящая артериола; Б – выраженная равномерная экспрессия СОХ-2 в интерстициальных клетках мозгового вещества; В, Г, Е – резкое снижение экспрессии СОХ-2 в плотных пятнах; Д – очаг гиперплазии интерстициальных клеток на 21-е сутки после ишемии-реперфузии; З, И, К – повышение количества СОХ-2 позитивных эпителиоцитов в плотных пятнах (З), тубулярном эпителии (И), высокое содержание фермента в интерстициальных клетках (К) на 21-е сутки на фоне фармакологического прекоондиционирования; Л, М – идентичный контрольному уровень экспрессии СОХ-2 при дистантном прекоондиционировании; Н, О – картина экспрессии СОХ-2 при комбинированном прекоондиционировании идентична таковой при введении сиалиса

**Выводы**

1. Введение ингибитора фосфодиэстеразы-5 сиалиса в эксперименте оказывает preconditionирующий защитный эффект на систему синтеза циклооксигеназы-2 в плотных пятнах и эпителии толстых сегментов петель нефронов в отдаленном сроке после ишемии-реперфузии в почках.

2. При дистантном preconditionировании в отдаленном сроке также наблюдается эффект нормализации экспрессии циклооксигеназы-2, которая становится идентичной интактным контрольным животным.

3. Действие ингибирования фосфодиэстеразы-5 достоверно более выражено, чем дистантного preconditionирования; комбинированное preconditionирование оказывает эффект, эквивалентный изолированному фармакологическому preconditionированию введением ингибитора фосфодиэстеразы-5 сиалиса.

**Литература**

1. Возможности фармакологической коррекции хронической ишемии конечности в эксперименте / Е.Б. Артюшкова, Д.В. Пашков, М.В. Покровский [и др.] // Эксперим. и клин. фармакол. – 2008. – Т. 71, № 3. – С. 23-25.
2. Методические подходы для количественной оценки развития эндотелиальной дисфункции при L-NAME-индуцированной модели дефицита оксида азота в эксперименте / М.В. Покровский, В.И. Кочкаров, Т.Г. Покровская [и др.] // Кубан. науч. мед. вестник. – 2006. – № 10 (91). – С. 72-77.
3. Фармакологическая коррекция L-аргинином «ADMA-ENOS-ассоциированных мишеней» при экспериментальной преэклампсии /

М.В. Покровский, Т.Г. Покровская, В.В. Гуреев [и др.] // Кубан. науч. мед. вестник. – 2010. – № 1. – С. 85-92.

4. Phosphodiesterase-5 inhibition abolishes neuron apoptosis induced by chronic hypoxia independently of hypoxia-inducible factor-1  $\alpha$  signaling / A. Caretti, P. Bianciardi, R. Ronchi [et al.] // J. of Experimental Biology and Medicine. – 2012. – Vol. 233. – P. 1222-1230.
5. Das A. Phosphodiesterase-5 inhibitor sildenafil preconditions adult cardiac myocytes against necrosis and apoptosis / A. Das, L. Xi, C. Kukreja // The J. of Biological Chemistry. – 2005. – Vol. 280, №13. – P. 12944-12955.
6. Phosphodiesterase 5 inhibition with sildenafil attenuates cardiomyocyte apoptosis and left ventricular dysfunction in a chronic model of doxorubicin cardiotoxicity / P.W. Fisher, F.N. Salloum, A. Das [et al.] // Circulation. – 2005. – Vol. 111. – P. 1601-1610.
7. Murry C.E. Preconditioning with ischemia: a delay of lethal cell injury in ischemic myocardium / C.E. Murry, R.B. Jennings, K.A. Reimer // Circulation. – 1986. – Vol. 14. – P. 1124-1136.
8. Reffelmann, T. Phosphodiesterase 5 inhibitors: are they cardioprotective? / T. Reffelmann, R. Kloner // Cardiovasc. Research. – 2009. – Vol. 83. – P. 204-212.
9. Phosphodiesterase-5 inhibitor, Tadalafil, protects against myocardial ischemia/reperfusion through protein-kinase G dependent generation of hydrogen sulfide / F.N. Salloum, V.Q. Chau, N.N. Hoke [et al.] // Circulation. – 2009. – Vol. 120. – P. 31-36.

## РІВЕНЬ ЕКСПРЕСІЇ ЦИКЛООКСИГЕНАЗИ-2 У НИРКАХ ПІСЛЯ ІШЕМІЇ-РЕПЕРФУЗІЇ І НА ТЛІ ДИСТАНТНОГО І ФАРМАКОЛОГІЧНОГО ПРЕКОНДИЦІОНУВАННЯ

*М.В. Покровський, В.І. Кочкаров, Т.Г. Покровська, О.І. Братчиков,  
І.М. Должикова, С.В. Мязченко, В.А. Філімонов*

**Резюме.** У статті викладені результати досліджень впливу дистантного і фармакологічного preconditionування інгібітором фосфодіестерази-5 сіалісом на експресію циклооксигенази-2 (COX-2) у нирках при ішемії-реперфузії. Встановлено виражений вплив фармакологічного preconditionування на експресію COX-2 у нирках, що перевищує ефект дистантного preconditionування. Обговорено можливі ефекти preconditionувальних впливів і роль COX-2.

**Ключові слова:** ішемія нирок, preconditionування, фосфодіестераза-5, циклооксигеназа-2.

## THE LEVEL OF EXPRESSION OF CYCLOOXYGENASE-2 IN THE KIDNEYS AFTER ISCHEMIA-REPERFUSION AND AGAINST A BACKGROUND OF DISTANT AND PHARMACOLOGICAL PRECONDITIONING

*M.V. Pokrovsky, V.I. Kochkarov, T.G. Pokrovskaya, O.I. Bratchikov,  
I.N. Dolzhikova, S.V. Myagchenko, V.A. Filimonov*

**Abstract.** The paper states the results of investigating the influence of distant pharmacological preconditioning by means of the inhibitor – phosphodiesterase-5 tadalafil on the expression of cyclooxygenase-2 (COX-2) in the kidneys in

ischemia-reperfusion. A marked influence of pharmacological preconditioning on the COX-2 expression in the kidneys, exceeding the effect of distant preconditioning has been established. Possible effects of preconditioning effects and the role of COX-2 have been discussed.

**Key words:** renal ischemia, preconditioning, phosphodiesterase-5, cyclooxygenase-2.

State National Research University (Belgorod, Russian Federation)

Рецензент – проф. І.І. Заморський

Buk. Med. Herald. – 2012. – Vol. 16, № 3 (63), part 2. – P. 188-191

Надійшла до редакції 10.09.2012 року

© М.В. Покровский, В.И. Кочкаров, Т.Г. Покровская, О.И. Братчиков,

УДК 616.61-092:616-008.92-019

*Ю.Є. Роговий, О.В. Колеснік*

## ВПЛИВ ВОДИ ВІД'ЄМНОГО ОКИСНО-ВІДНОВНОГО ПОТЕНЦІАЛУ НА ФУНКЦІЮ НИРОК У ІНТАКТНИХ ЩУРІВ

Буковинський державний медичний університет, м. Чернівці, Україна

**Резюме.** У досліджах на 40 білих нелінійних статевозрілих щурах-самцях за умов навантаження водою від'ємного окисно-відновного потенціалу ( $-232,0 \pm 25,12$  мВ) порівняно з індукованим діурезом звичайною водогінною водою (окисно-відновний потенціал  $88,7 \pm 18,35$  мВ) встановлено гальмування клубочкової фільтрації, фільтраційної фракції, абсолютної і прокси-

мальної реабсорбції іонів натрію, рН сечі. Дані зміни пояснюються підвищенням активності механізму базального тону судин нирок та покращанням виділення кислот канальцями нефрону.

**Ключові слова:** водний діурез, функція нирок, вода від'ємного окисно-відновного потенціалу.

**Вступ.** Відомо, що зниження окисно-відновного потенціалу води на кожні 59 мВ призводить до збільшення кількості електронів у 10 разів. При зниженні окисно-відновного потенціалу води на 118 мВ, кількість електронів зростає у 100 разів, а на 177 мВ – у 1000 разів [4] і т.д. Зростання кількості електронів може сприяти покращанню синтезу макроергів АТФ і, відповідно, позитивно впливати на функцію нирок [1]. Закономірно постає питання про те, що навантаження організму водою від'ємного окисно-відновного потенціалу повинно бути енергетично вигідним для клітин, у тому числі для нефроцитів, головним енергозалежним процесом яких є реабсорбція іонів натрію [2]. Водночас до сьогоднішнього дня не з'ясовано питання щодо впливу води від'ємного окисно-відновного потенціалу на функцію нирок в інтактних тварин.

**Мета дослідження.** З'ясувати вплив навантаження водою від'ємного окисно-відновного потенціалу на показники функції нирок порівняно до індукованого діурезу звичайною водогінною водою.

**Матеріал і методи.** В експериментах на 40 самцях білих-нелінійних щурів масою 0,16-0,18 кг досліджували вплив навантаження водою від'ємного окисно-відновного потенціалу, яку отримували шляхом обробки водогінної води препаратом мікрогідрин. Функцію нирок вивчали за умов водного індукованого діурезу та навантаження водою від'ємного окисно-відновного поте-

нціалу, для чого досліджували рідини в кількості 5 % від маси тіла за допомогою металевого зонда вводили щурам у шлунок із подальшим збором сечі впродовж 2 годин. У сечі визначали концентрації креатиніну за реакцією з пікриновою кислотою. Концентрації іонів натрію досліджували методом фотометрії полум'я на ФПЛ-1. Концентрацію білка в сечі оцінювали за методом із сульфосаліциловою кислотою, визначали рН сечі. Розраховували: екскрецію іонів натрію, білка, клубочкову фільтрацію, фільтраційну фракцію іонів натрію, його абсолютну, відносну, проксимальну та дистальну реабсорбцію [1, 2]. Окисно-відновний потенціал води та сечі визначали відомим методом [4].

Статистичну обробку отриманих даних проводили на комп'ютері за допомогою програм "Statgrafics", "Statistica" та "Excel 2003". Всі експерименти проведені з дотриманням правил проведення робіт з використанням експериментальних тварин (1977 р.) та положень Конвенції Ради Європи про охорону хребетних тварин, що використовуються в експериментах та інших наукових цілях (від 18 березня 1986 року).

**Результати досліджень та їх обговорення.** Величина окисно-відновного потенціалу сечі за умов індукованого діурезу, проведеного звичайною водогінною водою характеризувалася тільки тенденцією до росту, а за умов досліду окисно-відновний потенціал сечі набував позитивних значень, на відміну від негативних цифр води,

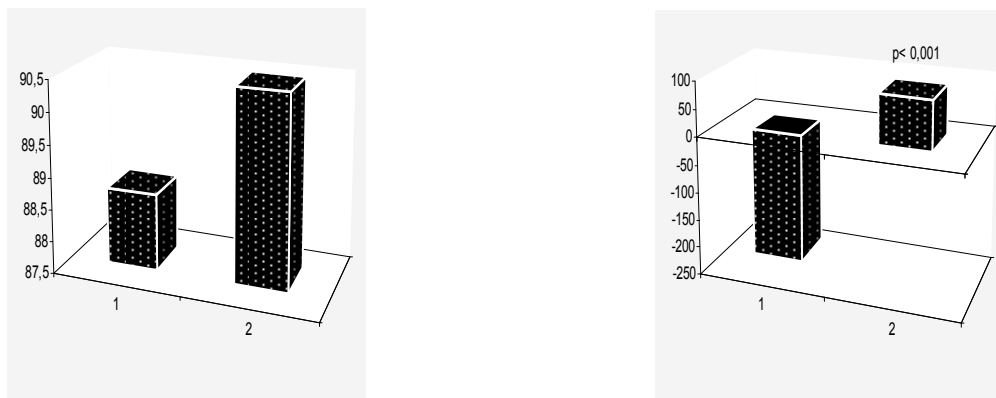


Рис. 1. Величина окисно-відновного потенціалу (мВ) води (1) та сечі (2) за умов водного індукованого діурезу, проведеного водогінною водою (зліва) і водою з від'ємним окисно-відновним потенціалом (справа), що зазнала обробки мікрогідрином

Таблиця 1

**Вплив індукованого діурезу водою від'ємного окисно-відновного потенціалу на функціональний стан нирок у інтактних щурів ( $x \pm Sx$ )**

Показники	Навантаження водогінною водою - контроль (n=10)	Навантаження водою від'ємного окисно-відновного потенціалу (n=10)
Діурез, мл/2 год · 100 г	4,72±0,222	4,90±0,360
Відносний діурез, %	94,44±4,456	98,00±7,214
Концентрація іонів натрію в сечі, ммоль/л	0,250±0,0167	0,255±0,0283
Екскреція іонів натрію, мкмоль/2 год · 100 г	1,188±0,1083	1,267±0,1962
Концентрація креатиніну в сечі, ммоль/л	0,165±0,0087	0,143±0,0189
Концентрація креатиніну в плазмі крові, ммоль/л	38,7±5,82	45,4±7,34
Клубочкова фільтрація, мкл/хв · 100 г	186,01±17,788	139,7±15,40 p<0,05
Відносна реабсорбція води, %	75,87±3,843	69,86±8,423
Фільтраційна фракція іонів натрію, мкмоль/хв · 100 г	22,37±2,378	15,87±1,720 p<0,05
Екскреторна фракція іонів натрію, мкмоль/хв · 100 г	0,010±0,0009	0,011±0,0016
Реабсорбційна фракція іонів натрію, мкмоль/хв · 100 г	22,36±2,378	15,86±1,720 p<0,05
Відносна реабсорбція іонів натрію, %	99,94±0,008	99,90±0,039
Проксимальна реабсорбція іонів натрію, ммоль/2 год · 100 г	2,110±0,2870	1,506±0,1431 p<0,05
Дистальна реабсорбція іонів натрію, мкмоль/2 год · 100 г	573,53±42,706	548,72±33,029
Концентрація білка в сечі, мг/мл	0,020±0,0041	0,032±0,0065
Екскреція білка, мг/2 год · 100 г	0,093±0,0194	0,163±0,0333
Екскреція іонів натрію, нмоль/100 мкл КФ	0,730±0,1250	1,263±0,4764
Екскреція білка, мкг/100 мкл КФ	0,052±0,0083	0,140±0,0387 p<0,05
pH сечі, ум. од.	7,63±0,161	7,24±0,113 p<0,05

Примітка. p — вірогідність різниць порівняно з навантаженням водогінною водою; n — число спостережень



якою проводилося навантаження (рис. 1). В умовах дослідження виявлено відсутність змін з боку величини сечовиділення, відносного діурезу, концентрацій іонів натрію в сечі та його екскреції, концентрації креатиніну в сечі та плазмі крові, відносної реабсорбції води та іонів натрію, концентрації та екскреції білка із сечею, екскреції іонів натрію, стандартизованої за швидкістю клубочкової фільтрації (табл. 1).

За умов навантаження водою від'ємного окисно-відновного потенціалу ( $-232,0 \pm 25,12$  мВ) порівняно з індукованим діурезом звичайною водогінною водою (окисно-відновний потенціал  $88,7 \pm 18,35$  мВ) встановлено гальмування клубочкової фільтрації, фільтраційної фракції, абсолютної і проксимальної реабсорбції іонів натрію, зниження рН сечі та зростання екскреції білка стандартизованої за швидкістю клубочкової фільтрації.

Виявлений факт зростання окисно-відновного потенціалу сечі за умов індукованого діурезу, проведеного водою від'ємного окисно-відновного потенціалу, вказує на використання електронів для потреб метаболізму експериментальних тварин, імовірно для синтезу АТФ. Встановлені факти гальмування клубочкової фільтрації, фільтраційної фракції іонів натрію пояснюються підвищенням активності механізму базального тонусу судин нирок за рахунок збільшення постачання електронів до серця та підвищення систолічного об'єму крові.

Гальмування абсолютної і проксимальної реабсорбції іонів натрію за даних умов зумовлені зменшенням фільтраційного завантаження на каналцевий відділ нефрону [2, 5]. Зниження рН сечі за умов впливу води від'ємного окисно-відновного потенціалу вказує на використання електронів для енергетичних потреб каналців із покращанням процесів секреції іонів водню. Зростання екскреції білка стандартизованої за швидкістю клубочкової фільтрації зумовлене розвитком транзиторної ішемії проксимального відділу

нефрону через зростання базального тонусу судин нирок.

### Висновок

Навантаження водою від'ємного окисно-відновного потенціалу ( $-232,0 \pm 25,12$  мВ) порівняно з індукованим діурезом звичайною водогінною водою (окисно-відновний потенціал  $88,7 \pm 18,35$  мВ) викликає гальмування клубочкової фільтрації, фільтраційної фракції, абсолютної і проксимальної реабсорбції іонів натрію та зниження рН сечі. Дані зміни пояснюються підвищенням активності механізму базального тонусу судин нирок та покращанням виділення кислот каналцями нефрону.

### Перспективи подальших досліджень.

Представляє інтерес подальше вивчення впливу води від'ємного окисно-відновного потенціалу на функціональний стан нирок за сулемової нефропатії.

### Література

1. Бойчук Т.М. Патофізіологія гепаторенального синдрому при гемічній гіпоксії / Т.М. Бойчук, Ю.С. Роговий, Г.Б. Попович. — Чернівці: Медичний університет, 2012. — 192 с.
2. Роговий Ю.С. Патофізіологія гепаторенального синдрому на поліуричній стадії сулемової нефропатії / Ю.С. Роговий, О.В. Злотар, Л.О. Філіпова. — Чернівці: Медичний університет, 2012. — 197 с.
3. Чернух А.М. Микроциркуляція / А.М. Чернух, П.Н. Александров, О.В. Алексеев. — М.: Медицина, 1975. — 456 с.
4. Шульц М.М. Окислительный потенциал. Теория и практика / М.М. Шульц, А.М. Писаревский, И.П. Полозова. — Л.: Химия, 1984. — 168 с.
5. Cogan M.G. Angiotensin II: a powerful controller of sodium transport in the early proximal tubule / M.G. Cogan // Hypertension. — 1990. — Vol. 15, № 5. — P. 451-458.

## ВЛИЯНИЕ ВОДЫ ОТРИЦАТЕЛЬНОГО ОКИСЛИТЕЛЬНО-ВОССТАНОВИТЕЛЬНОГО ПОТЕНЦИАЛА НА ФУНКЦИЮ ПОЧЕК У ИНТАКТНЫХ КРЫС

*Ю.Е. Роговий, О.В. Колесник*

**Резюме.** В опытах на 40 белых нелинейных половозрелых крысах-самцах в условиях нагрузки водой отрицательного окислительно-восстановительного потенциала ( $-232,0 \pm 25,12$  мВ) в сравнении с индуцированным диурезом обычной водопроводной водой (окислительно-восстановительный потенциал  $88,7 \pm 18,35$  мВ) показано снижение клубочковой фильтрации, абсолютной и проксимальной реабсорбции ионов натрия, рН мочи. Указанные изменения обусловлены повышением активности базального тонуса сосудов почек и улучшением выделения кислот каналцями нефрона.

**Ключевые слова:** водный диурез, функция почек, вода отрицательного окислительно-восстановительного потенциала.

## THE EFFECT OF NEGATIVE REDOX POTENTIAL WATER UPON THE RENAL FUNCTION IN INTACT RATS

*Yu. Ye. Rohovyi, O. V. Kolesnik*

**Abstract.** An inhibition of the glomerular filtration, the filtration fraction, the absolute and proximal reabsorption of sodium ions, urinary pH has been established in experiments on 40 albino non-linear pubertal male rats under the conditions

of water loading of the negative redox potential (-232,0±25,12 mV) as compared with induced diuresis by means of ordinary tap water (redox potential 88,7±18,35 mV). The changes in question are accounted for by an increased activity of the mechanism of the vascular tone of the kidneys and an improved excretion of acids by the nephron tubules.

**Key words:** water diuresis, renal function, negative redox potential water.

Bukovinian State Medical University (Chernivtsi, Ukraine)

Рецензент – доц. Н.Д. Філіпець

Buk. Med. Herald. – 2012. – Vol. 16, № 3 (63), part 2. – P. 191-194

Надійшла до редакції 27.08.2012 року

© Ю.Є. Роговий, О.В. Колеснік, 2012

УДК 591.461.2:599.323.4

*Ю.Є. Роговий, К.В. Слободян, Л.О. Філіпова*

## ФУНКЦІЯ НИРОК У СТАТЕВОЗРІЛИХ ТА СТАТЕВОНЕЗРІЛИХ ЩУРІВ ІЗ СУЛЕМОВОЮ НЕФРОПАТІЄЮ ПРИ НАВАНТАЖЕННІ 3 % РОЗЧИНОМ ХЛОРИДУ НАТРІЮ ЗА УМОВ БЛОКАДИ НИРКОВИХ ПРОСТАГЛАНІНІВ ІНДОМЕТАЦИНОМ

Буковинський державний медичний університет, м. Чернівці, Україна

**Резюме.** У досліджах на 80 білих нелінійних статевозрілих і статево незрілих (1-місячних) щурах-самцях порівняльна оцінка показників функції нирок із сулемовою нефропатією при навантаженні 3 % розчином хлориду натрію в об'ємі 5 % від маси тіла за умов блокади продукції ниркових простагландинів індометацином виявила більш високі значення клубочкової фільтрації

в статево незрілих тварин, водночас синдром втрати іонів натрію був більш істотним у статевозрілих щурів. Розлади клубочково-канальцевого балансу мали більш вагомі порушення в статевозрілих тварин.

**Ключові слова:** сулемова нефропатія, навантаження 3 % розчином хлориду натрію, індометацин, статево зрілі та статево незрілі щури.

**Вступ.** Відомо, що за умов навантаження 3 % розчином хлориду натрію за сулемової нефропатії розвивається поліурична форма гострої ниркової недостатності [4], що зумовлене максимальною мобілізацією компенсаторних можливостей простагландину  $E_2$  [5, 7] як вазодилатора приносної артерії нирок та чинника з натрійуретичним механізмом дії, по відношенню до режиму водного діурезу, за якого має місце олігурична форма гострої ниркової недостатності [2, 6]. Блокада ниркових простагландинів індометацином за даних умов призводить до спазму судин нирок та розвитку олігурії [3]. Водночас порівняльна оцінка впливу блокади ниркових простагландинів індометацином на показники функції нирок у статевозрілих і статево незрілих щурів із сулемовою нефропатією при навантаженні розчином 3% хлориду натрію практично не проводилася.

**Мета дослідження.** З'ясувати вплив блокади ниркових простагландинів індометацином на показники функції нирок у статевозрілих і статево незрілих щурів із сулемовою нефропатією при навантаженні 3 % розчином хлориду натрію.

**Матеріал і методи.** Експерименти проведені на 80 білих нелінійних щурах-самцях масою 0,16-0,18 кг. Функціональний стан нирок вивчався за умов навантаження 3 % розчином хлориду натрію через 24 год розвитку сулемової нефропатії (підшкірне введення сулеми в дозі 5 мг/кг),

для чого досліджуваний розчин при температурі 37°C у кількості 5 % від маси тіла за допомогою металевого зонда вводили щурам у шлунок, із подальшим збиранням сечі впродовж 2 год. Величину діурезу (V) оцінювали в мл/2 годх 100-г маси тіла. Евтаназію тварин проводили шляхом декапітації під ефірним наркозом. Кров збирали в пробірки з гепарином. Клубочкову фільтрацію ( $C_{cr}$ ) оцінювали за кліренсом ендogenous креатиніну, яку розраховували за формулою:  $C_{cr} = U_{cr} \cdot V / P_{cr}$ , де  $U_{cr}$  і  $P_{cr}$  - концентрації креатиніну в сечі і плазмі крові відповідно. Фільтраційну фракцію іонів натрію ( $FFNa^+$ ) оцінювали за формулою:  $FFNa^+ = C_{cr} \cdot PNa^+$ . Екскрецію іонів натрію та калію ( $EFNa^+$ ,  $EFK^+$ ) оцінювали за формулами:  $EFNa^+ = V \cdot UNa^+$ ;  $EFK^+ = V \cdot UK^+$ . Відносну реабсорбцію води ( $RH_2O$  %) розраховували за формулою:  $RH_2O \% = (C_{cr} - V) / C_{cr} \cdot 100\%$ . Розраховували кліренс іонів натрію ( $CNa^+$ ) за формулою:  $CNa^+ = V \cdot UNa^+ / PNa^+$ . Відносну реабсорбцію іонів натрію ( $RFNa^+\%$ ) розраховували за формулою:  $RFNa^+\% = (1 - V \cdot UNa^+ / C_{cr} \cdot PNa^+) \cdot 100\%$ , де  $PNa^+$  - концентрація іонів натрію в плазмі крові,  $UNa^+$  - концентрація іонів натрію в сечі (оцінювали методом фотометрії полум'я) [1]. Клубочково-канальцевий баланс досліджували шляхом проведення кореляційного аналізу між процесами клубочкової фільтрації, фільтраційної фракції іонів натрію, абсолютної реабсорбції іо-

© Ю.Є. Роговий, К.В. Слободян, Л.О. Філіпова, 2012

нів натрію та відносної реабсорбції води [4]. Індометацин, як блокатор продукції ниркових простагландинів, вводили за допомогою зонда внутрішньошлунково в дозі 5 мг/кг на 1 % розчині желатину впродовж трьох днів [3]. Статистичну обробку даних проводили на комп'ютері за допомогою програми "Statgrafics", "Excel 7.0" та "Statistica".

#### Результати дослідження та їх обговорення.

Порівняльна оцінка показників функції нирок у статевозрілих та статевонезрілих щурів із сулемовою нефропатією при навантаженні 3 % розчином хлориду натрію в об'ємі 5 % від маси тіла за умов блокади продукції ниркових простагландинів індометацином виявила більш високі показники діурезу, відносного діурезу, клубочкової фільтрації, відносної реабсорбції води, концентрації іонів натрію в плазмі крові, фільтраційної та реабсорбційної фракції іонів натрію, відносної реабсорбції іонів натрію, концентраційного індексу іонів натрію, екскреції креатиніну в статевонезрілих щурів (табл.). Водночас у статевонезрілих тварин за умов досліду були більш низькими показники концентрації іонів натрію в сечі, екскреції іонів натрію, концентрації в сечі та екскреції іонів калію, концентрації креатиніну в сечі та в плазмі крові, концентраційного індексу іонів натрію, співвідношення концентрацій іонів натрію до калію сечі, кліренсу іонів натрію, екскреції

білка стандартизованої за швидкістю клубочкового фільтрату, співвідношення екскрецій іонів натрію до креатиніну сечі.

Порівняльна оцінка клубочково-каналцевого балансу в статевозрілих та статевонезрілих щурів із сулемовою нефропатією при навантаженні 3 % розчином хлориду натрію в об'ємі 5 % від маси тіла за умов блокади продукції ниркових простагландинів індометацином виявила більш істотні розлади в статевозрілих щурів зі збереженням позитивного кореляційного зв'язку клубочкової фільтрації з абсолютною реабсорбцією іонів натрію (рис. 1), у той час як у статевонезрілих тварин, крім того, виявлялися позитивні кореляційні зв'язки клубочкової фільтрації з фільтраційною фракцією іонів натрію та фільтраційної фракції іонів натрію з його абсолютною реабсорбцією.

Навантаження 3 % розчином хлориду натрію при сулемовій нефропатії не викликає розвитку поліуричної форми гострої ниркової недостатності за умов блокади ниркових простагландинів індометацином [3], що зумовлене виключенням істотних компенсаційних можливостей простагландину  $E_2$  як вазодилатора приносячої артеріоли нирок та чинника з натрійуретичним механізмом дії у статевозрілих щурів. Водночас у статевонезрілих тварин за умов досліду має місце не таке істотне зниження діурезу та клубочкової фільтрації, що вказує на менш суттєве значення

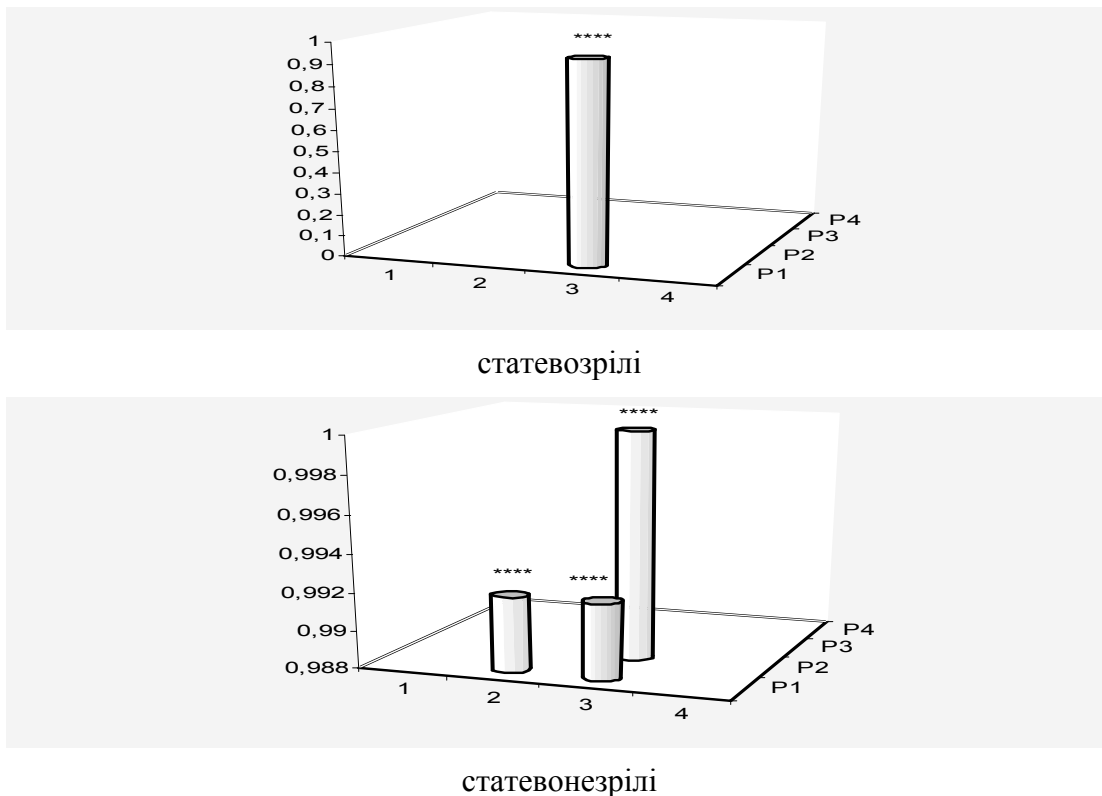


Рис. 1. Кореляційні зв'язки у стані клубочково-каналцевого балансу нирок при сулемовій нефропатії у статевозрілих та статевонезрілих щурів за умов навантаження розчином 3 % хлориду натрію на тлі блокади ниркових простагландинів індометацином:

1.  $P_1$  – клубочкова фільтрація (мкл/хв/100г); 2.  $P_2$  – фільтраційна фракція іонів натрію (мкмоль/хв/100 г); 3.  $P_3$  – абсолютна реабсорбція іонів натрію (мкмоль/хв/100 г); 4.  $P_4$  – відносна реабсорбція води (%); вірогідність кореляційного зв'язку відзначено: \*\*\*\* –  $p < 0,001$

Таблиця

**Показники функції нирок у статевозрілих та статевонезрілих щурів із сулемовою нефропатією при навантаженні 3% розчином хлориду натрію в об'ємі 5 % від маси тіла за умов блокади продукції ниркових простагландинів індометацином зі збором сечі впродовж 2 годин ( $\bar{x} \pm Sx$ )**

Показники	Уведення сулеми, навантаження 3% розчином хлориду натрію + індометацин, статевозрілі (n=10)	Уведення сулеми, навантаження 3% розчином хлориду натрію + індометацин, статевонезрілі (n=10)
Діурез, мл/2 год · 100 г	0,305±0,0514	0,67±0,083 p<0,01
Відносний діурез, %	6,09±1,028	13,50±1,668 p<0,01
Концентрація іонів натрію в сечі, ммоль/л	554,7±50,37	20,62±5,916 p<0,001
Екскреція іонів натрію, мкмоль/2 год · 100 г	167,25±30,940	10,20±1,217 p<0,001
Концентрація іонів калію в сечі, ммоль/л	73,75±4,120	18,05±1,670 p<0,001
Екскреція іонів калію, мкмоль/2 год · 100 г	21,71±2,887	11,86±1,811 p<0,01
Концентрація креатиніну в сечі, ммоль/л	4,64±0,152	3,75±0,351 p<0,05
Концентрація креатиніну в плазмі крові, ммоль/л	326,8±18,59	60,2±4,52 p<0,001
Клубочкова фільтрація, мкл/хв · 100 г	36,08±4,941	341,1±49,55 p<0,001
Відносна реабсорбція води, %	92,83±0,562	98,18±0,267 p<0,001
Концентрація іонів натрію в плазмі крові, ммоль/л	136,0±0,76	163,5±3,16 p<0,001
Фільтраційна фракція іонів натрію, мкмоль/хв · 100 г	4,90±0,663	55,26±7,486 p<0,001
Екскреторна фракція іонів натрію, мкмоль/хв · 100 г	1,39±0,257	0,085±0,101 p<0,001
Реабсорбційна фракція іонів натрію, мкмоль/хв · 100 г	3,50±0,459	55,18±7,489 p<0,001
Відносна реабсорбція іонів натрію, %	70,95±3,767	99,80±0,038 p<0,001
Концентраційний індекс креатиніну, ум. од.	14,72±1,137	66,85±9,587 p<0,001
Концентраційний індекс іонів натрію, ум. од.	4,09±0,382	0,129±0,0391 p<0,001
Співвідношення концентрацій іонів натрію до іонів калію сечі, ум. од.	7,51±0,644	1,163±0,2617 p<0,001
Кліренс іонів натрію, мл/2 год · 100 г	1,235±0,2309	0,063±0,0082 p<0,001
Концентрація білка в сечі, мг/мл	0,926±0,0275	0,906±0,3021
Екскреція білка, мг/2 год · 100 г	0,275±0,0383	0,476±0,1780
Екскреція іонів натрію, нмоль/100 мкл КФ	471,6±58,96	3,76±0,749 p<0,001

## Продовження таблиці

Показники	Уведення сулеми, навантаження 3% розчином хлориду натрію + індометацин, статевозрілі (n=10)	Уведення сулеми, навантаження 3% розчином хлориду натрію + індометацин, статево незрілі (n=10)
Екскреція білка, мкг/100 мкл КФ	0,79±0,071	0,142±0,0520 p<0,001
Екскреція креатиніну, мкмоль/2 год · 100 г	1,38±0,214	2,41±0,325 p<0,02
Співвідношення екскрецій іонів натрію до креатиніну сечі, ум. од.	120,2±11,45	5,59±1,336 p<0,001
Співвідношення екскрецій іонів калію до креатиніну сечі, ум. од.	16,14±1,254	5,31±0,936 p<0,001
Співвідношення екскрецій білка до креатиніну сечі, ум. од.	0,201±0,0077	0,220±0,0800

Примітка. p – вірогідність різниць порівняно зі статевозрілими щурами; n – число спостережень; КФ – клубочковий фільтрат

простагландину E<sub>2</sub> у реалізації протекторних властивостей гіпернатрієвого раціону в статево незрілих тварин. Збереження високих значень показників синдрому втрати іонів натрію у статево зрілих щурів вказує на той факт, що в реалізації даного синдрому беруть участь імовірно інші чинники з натрійуретичним механізмом дії, такі, як α-передсердний натрійуретичний пептид, вазоінтестинальний пептид та інші. Водночас у статево незрілих щурів компенсаційні можливості щодо розвитку синдрому втрати іонів натрію за умов досліду розвинуті недостатньо, що супроводжується зменшенням екскреції іонів натрію із сечею та розвитком гіпернатріємії.

Більш високі значення концентрації та екскреції іонів калію із сечею за умов досліду в статево зрілих щурів по відношенню до статево незрілих тварин зумовлені більш суттєвим впливом альдостерону на зазначені процеси. Більший рівень ретенційної азотемії в статево зрілих щурів по відношенню до статево незрілих тварин зумовлений більш істотним значенням простагландину E<sub>2</sub> щодо його впливу на приносну артерію. Більш високі значення відносної реабсорбції води в статево незрілих щурів по відношенню до статево зрілих тварин зумовлений недостатнім рівнем зрілості натрійуретичних механізмів у тварин молодшої вікової групи. Цим же пояснюються більш високі значення показників реабсорбції іонів натрію. Відсутність відмінностей щодо концентрації та екскреції білка із сечею зумовлене, імовірно, однаковим ступенем ушкодження проксимального каналця між групами порівняння.

Виявлені порушення клубочково-каналцевого балансу підтверджують більш істотну роль ниркових простагландинів у регуляції зазначених процесів у статево зрілих щурів.

#### Висновки

1. У дослідах на білих нелінійних статево зрілих і статево незрілих (1-місячних) щурах-самцях порівняльна оцінка показників функції нирок із

сулемовою нефропатією при навантаженні 3 % розчином хлориду натрію в об'ємі 5 % від маси тіла за умов блокади продукції ниркових простагландинів індометацином виявила більш високі значення клубочкової фільтрації в статево незрілих тварин, водночас синдром втрати іонів натрію був більш істотним у статево зрілих щурів.

2. Розлади клубочково-каналцевого балансу за умов досліду були більш суттєвими в статево зрілих щурів.

**Перспективи подальших досліджень.** Проведення багатофакторного регресійного аналізу взаємоз'язків між показниками функції нирок у статево зрілих та статево незрілих щурів із сулемовою нефропатією при навантаженні 3 % розчином хлориду натрію в об'ємі 5 % від маси тіла за умов блокади продукції ниркових простагландинів індометацином.

#### Література

1. Бойчук Т.М. Патофізіологія гепаторенального синдрому при гемічній гіпоксії / Т.М. Бойчук, Ю.Є. Роговий, Г.Б. Попович. – Чернівці: Медичний університет, 2012. – 192 с.
2. Гоженко А.И. Возрастные особенности осморегулирующей функции почек белых крыс / А.И. Гоженко, С.И. Долوماتов, Л.В. Романив // Нефрология. – 2003. – Т. 7, № 2. – С. 82-85.
3. Кухарчук О.Л. Простагландини нирок та нефрологічна патологія // Простагландини. – Чернівці: Медінститут, 1997. – С. 38-42.
4. Роговий Ю.Є. Патофізіологія гепаторенального синдрому на поліурічній стадії сулемової нефропатії / Ю.Є. Роговий, О.В. Злотар, Л.О. Філіпова. – Чернівці: Медичний університет, 2012. – 197 с.
5. Слободян К.В. Роль простагландину E<sub>2</sub> у виділенні осмотично концентрованої сечі за умов навантаження 3 % розчином натрію хлориду інтактних статево зрілих щурів / К.В. Слободян // Бук. мед. вісник. – 2008. – Т. 12, № 3. – С. 77-80.

6. Cogan M.G. Angiotensin II: a powerful controller of sodium transport in the early proximal tubule / M.G. Cogan. // Hypertension. – 1990. – Vol. 15, № 5. – P. 451-458.
7. Glodny B. The vasodepressor function of the kidney: Prostaglandin E2 is not the principal vasodepressor lipid of the renal medulla / B. Glodny // Acta physiol. Scand. – 2006. – № 3. – P. 419-429.

### ФУНКЦИЯ ПОЧЕК У ПОЛОВОЗРЕЛЫХ И НЕПОЛОВОЗРЕЛЫХ КРЫС ПРИ СУЛЕМОВОЙ НЕФРОПАТИИ С НАГРУЗКОЙ 3 % РАСТВОРОМ ХЛОРИДА НАТРИЯ В УСЛОВИЯХ БЛОКАДЫ ПОЧЕЧНЫХ ПРОСТАГЛАДИНОВ ИНДОМЕТАЦИНОМ

*Ю.Е. Роговий, К.В. Слободян, Л.О. Филиппова*

**Резюме.** В опытах на 80 белых нелинейных половозрелых и неполовозрелых крысах-самцах сравнительная оценка функции почек при сулемовой нефропатии с нагрузкой 3 % раствором хлорида натрия в объеме 5 % от массы тела в условиях блокады продукции почечных простагладина индометацином показала более высокие значения клубочковой фильтрации у неполовозрелых животных, в то же время синдром потери ионов натрия был более существенным у половозрелых крыс. Расстройства клубочково-канальцевого баланса имели более весомые нарушения у половозрелых животных.

**Ключевые слова:** сулемовая нефропатия, нагрузка 3 % раствором хлорида натрия, индометацин, половозрелые и неполовозрелые крысы.

### THE RENAL FUNCTION IN SEXUALLY MATURE AND SEXUALLY IMMATURE RATS WITH CORROSIVE SUBLIMATE NEPHROPATHY WHEN LOADING WITH A 3 % SODIUM CHLORIDE SOLUTION UNDER THE CONDITIONS OF BLOCKING RENAL PROSTAGLANDINS BY INDOMETACIN

*Yu. Ye. Rohovyi, K. V. Slobodian, L. O. Filipova*

**Abstract.** A comparative evaluation of the functional parameters of the kidneys with corrosive sublimate nephropathy, when loading with a 3 % sodium chloride solution in a volume of 5 % of the body weight under the conditions of blocking the production of renal prostaglandins by indometacin, has revealed higher: values of the glomerular filtration in sexually immature rats in experiments on 80 albino nonlinear sexually mature and sexually immature (1 month old) male rats, at the same time, the syndrome of a loss of sodium ions was more essential in sexually mature rats. Derangements of the glomerulotubular balance had weightier disturbances in sexually mature animals.

**Key words:** corrosive sublimate nephropathy, 3 % sodium chloride solution loading, indometacin, sexually mature and immature rats.

Bukovinian State Medical University (Chernivtsi, Ukraine)

Рецензент – доц. Н.Д. Філіпець

Buk. Med. Herald. – 2012. – Vol. 16, № 3 (63), part 2. – P. 194-198

Надійшла до редакції 27.08.2012 року

© Ю.Є. Роговий, К.В. Слободян, Л.О. Філіппова, 2012

УДК 616.13-004.6:611-61-61-085

*О.А. Ромашкіна, Р.П. Піскун*

### ЗМІНА СТРУКТУРИ НИРОК ПРИ ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНОМУ АТЕРОСКЛЕРОЗІ І ЙОГО ГЕННІЙ КОРЕКЦІЇ

Вінницький національний медичний університет імені М.І. Пирогова, Україна

**Резюме.** У статті розглядаються зміни гістологічної структури нирок щурів при експериментальному атеросклерозі і його генній корекції.

**Ключові слова:** атеросклероз, нирка, нефрон, генна корекція.

**Вступ.** Поширеність атеросклерозу та його тяжких ускладнень, у тому числі з боку нирок, вимагають розробки та застосування сучасних ефективних засобів, здатних викликати регресивні зміни в ушкоджених органах [1, 2].

**Мета дослідження.** Встановити закономірності структурної організації нирок в умовах експериментального атеросклерозу і його корекції.

**Матеріал і методи.** Робота виконана на білих лабораторних щурах-самцях репродуктивно-

© О.А. Ромашкіна, Р.П. Піскун, 2012

го віку з вихідною масою тіла 150-170 грамів, які утримувались у стандартних умовах науково-експериментальної клініки ВНМУ ім. М.І. Пирогова. Експериментальну холестеринову модель атеросклерозу відтворювали за класичним методом Анічкова. Тварини були розподілені на чотири групи: перша – інтактні тварини, друга – щури, яким моделювався атеросклероз шляхом згодовування холестеролу в дозі 0,5 г/кг з соняшниковою олією впродовж 30 діб; третя – щури, яким із профілактичною метою в першу добу експерименту вводили ген аполіпопротеїну-Е (апо-Е) – ген головного білка ліпопротеїнів високої щільності [3, 4], що характеризуються вираженими антиатеросклеротичними функціями; четверта – тварини, які отримували ген апо-Е з лікувальною метою на п'ятнадцяту добу моделювання атеросклерозу. Для пригнічення функції щитоподібної залози щурам 2-ї, 3-ї і 4-ї груп додатково вводили метил-2-тіоурацил. Після завершення експерименту тварин виводили з досліду під тіопенталовим наркозом шляхом декапітації. Після розтину черевної порожнини нирки забирали для подальшого морфологічного дослідження з метою вивчення частин нефрону та артеріальних судин нирок. Мікроскопічні дослідження проводили на парафінових препаратах, забарвлених гематоксиліном і еозином, і за методом Ван-Гізон, із застосуванням системи аналізування гістологічних препаратів, згідно з якою на монітор комп'ютера виводили зображення з мікроскопа за допомогою відеокамери і спеціальної програми. Гістохімічно в заморожених зрізах визначали ліпіди за методом Лізон.

#### Результати дослідження та їх обговорення.

При мікроскопічному дослідженні виявлені зміни в нирках тварин другої групи мають вогнищевий характер, розташовані поміж ділянками незмінних структур. Ниркові тільця втрачають свою круглясту форму. Просвіт капсули доволі широкий або зовсім не визначається. Цитоплазма епітелію проксимальних звивистих каналців в окремих ділянках дуже світла, вакуолізована, має

піноподібний вигляд, ядра часто зміщені до базальної мембрани. У просвіті деяких проксимальних каналців та збиральних трубочок виявляються десквамовані епітеліальні клітини та гомогенні оксифільні маси. Інтерстиціальна тканина нирок набрякла. Особливо набряк є вираженим периваскулярно в інтермедіарній зоні та за ходом прямих каналців і збиральних трубочок у мозковій речовині (рис. 1). У цих зонах спостерігається також щільна островкова інфільтрація стромі лімфоїдними клітинами, серед яких у незначній кількості трапляються фібробластоподібні форми. Між клітинними елементами вказаних інфільтратів визначаються пучки тонких колагенових волокон. У нирках спостерігається порушення кровотоку у вигляді судинного повнокрів'я; вогнищево – перитубулярні капіляри кіркового шару і зрчасті вени; тотально – вени інтермедіарної зони і перитубулярна капілярна сітка мозкового шару. Набряклі маси інтерстицію мозкової речовини при забарвленні толуїдиновим синім дають різку метахромазію, яка свідчить про їх амілоїдну природу. Довкола вогнищ метахромазії за ходом прямих каналців знаходяться скупчення великих, округлої форми, світлих клітин типу ксантомних, які містять ліпіди у вигляді дрібних крапель. Жир у вигляді пілкоподібних суданофільних гранул спостерігається також у ендотелії капілярів ниркового тільця та в епітелії каналців нефрону і збиральних трубочок.

У більшості тварин третьої групи зміни гістологічних структур мають слабо виражений характер. Змінені ниркові тільця трапляються рідко. Епітелій ниркових каналців – цілісний, з притаманними для нього особливостями будови, просвіти – вільні. Лише в нирках деяких щурів зрідка у просвіті збиральних трубочок спостерігаються оксифільні маси. Судини нирок повнокровні. У стромі мозкової речовини зміни трапляються рідко, містяться дрібні вогнища кругло клітинної інфільтрації та набряку (рис. 2). Ліпіди слабо виявляються в стромі мозкової речовини –

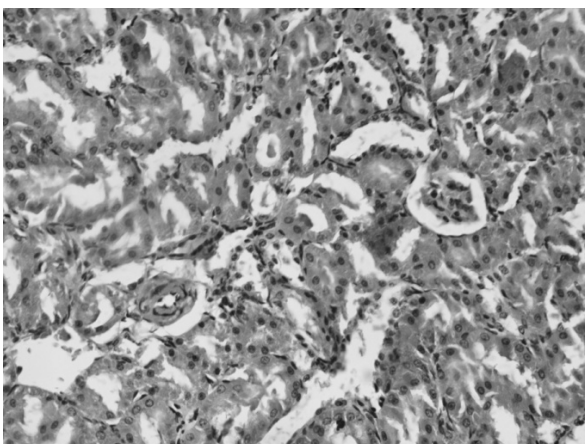


Рис. 1. Проміжна зона нирки щура з експериментальним атеросклерозом. Ниркове тільце з розширеним просвітом капсули. Набряк стромі. Гомогенні оксифільні маси в просвітах збиральних трубочок і проксимальних каналців. Гематоксилін-еозин. Об. 8, ок. 10

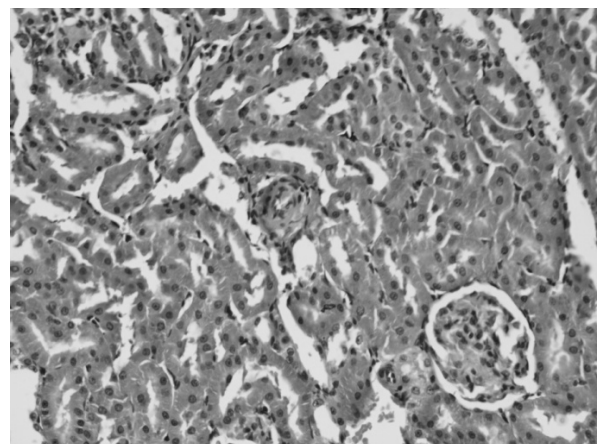


Рис. 2. Проміжна зона нирки щура з експериментальним атеросклерозом після генної корекції. Незмінена структура частин нефрону. Гематоксилін-еозин. Об. 8, ок. 10

дифузно у вигляді пилку та дрібних крапель. У більшості тварин четвертої групи при мікроскопічному дослідженні виявлені окремі, зменшені в розмірах, ниркові тільця без видимого просвіту капсули. Решта ниркових тілець мають незмінні розміри, капілярна сітка в них доволі повнокровна, особливо в проміжних (юкстамедулярних) нефронах. Капіляри перитубулярної сітки також повнокровні. У кірковій речовині змін із боку стромі не спостерігається. У мозковій речовині в стромі виявлено набряк за ходом прямих каналців і збиральних трубочок та невеликі вогнища лімфоїдно-гістіоцитарної інфільтрації. Просвіт каналців нефронів і збиральних трубочок вільний. Ліпіди в кірковій речовині містяться в незначній кількості в ендотелії капілярних клубочків та епітелії проксимальних і дистальних звивистих каналців у вигляді дрібного пилу.

#### Висновки

1. У нирках щурів з експериментальним атеросклерозом виникають патологічні зміни, які є найбільш виражені в мозковій речовині, що являють собою вогнища жирової дистрофії, некробіозу та десквамації епітелію ниркових каналців, а також набряк, лімфоїдно-гістіоцитарна інфільтрація, жирове просякнення та фіброз інтерстиціальної тканини. Описані порушення визначаються як нефротичний синдром за типом ліпоїдного нефрозу.

2. У нирках щурів із генною корекцією експериментального атеросклерозу морфологічні

прояви нефротичного синдрому зменшуються, про це свідчить майже повна відсутність патологічних змін епітелію ниркових каналців та дрібні вогнища ліпоїдозу та лімфоїдно-гістіоцитарної інфільтрації стромі мозкової речовини нирок у тварин цих груп.

**Перспективи подальших досліджень.** Перспективним, на наш погляд, є подальше вивчення змін, що відбуваються в ультраструктурних компонентах нирок за умов експериментального атеросклерозу і його генної корекції.

#### Література

1. Кордюм В.А. Генотерапія атеросклерозу / В.А. Кордюм // Теорет. мед. – 2004. – № 10 (2). – С. 288-300.
2. Лутай М.И. Атеросклероз: современный взгляд на патогенез / М.И. Лутай // Укр. кардіол. ж. – 2004. – № 1. – С. 22-34.
3. Athanasopoulos T. Intramuscular injection of a plasmid vector expressing human apolipoprotein E limits progression of xanthoma and aortic atheroma in apoE-deficient mice / T. Athanasopoulos, J.S. Owen, D.G. Hassali // Human Molecular Genetics. – 2000. – Vol. 9, № 17. – P. 2545-2551.
4. Harris J.D. ApoE gene therapy to treat hyperlipidemia and atherosclerosis / J.D. Harris, V. Evans, J.S. Owen // Current Opinion in Molecular Therapeutics. – 2006. – Vol. 8, № 4. – P. 111-124.

### ИЗМЕНЕНИЯ СТРУКТУРЫ ПОЧЕК ПРИ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОМ АТЕРОСКЛЕРОЗЕ И ЕГО ГЕННОЙ КОРРЕКЦИИ

*Е.А. Ромашкина, Р.П. Пискун*

**Резюме.** В статье рассматриваются изменения гистологической структуры почек при экспериментальном атеросклерозе и его генной коррекции.

**Ключевые слова:** атеросклероз, почки, нефрон, генная коррекция.

### CHANGES OF THE RENAL STRUCTURE IN EXPERIMENTAL ATHEROSCLEROSIS AND IN ITS GENE CORRECTION

*O.A. Romashkina, R.P. Piskun*

**Abstract.** Changes of the histological structure of the rat kidneys in experimental atherosclerosis and in its gene correction are considered in the paper.

**Key words:** atherosclerosis, kidney, nephron, gene correction.

National Medical University Named after M.I. Pyrohov (Vinnytsia, Ukraine)

Рецензент – проф. І.С. Давиденко

Buk. Med. Herald. – 2012. – Vol. 16, № 3 (63), part 2. – P. 198-200

Надійшла до редакції 03.09.2012 року



УДК 616.61-085.38-073.27

В.М. Савчук

ДИФЕРЕНЦІЙОВАНА ОЦІНКА ПРОЗАПАЛЬНИХ ЦИТОКІНІВ  
ЗАЛЕЖНО ВІД СТУПЕНЯ ТЯЖКОСТІ АНЕМІЇ

ДУ «Інститут нефрології НАМН України», м. Київ, Україна

**Резюме.** У роботі порівняно клінічно-лабораторні та імунологічні показники у хворих на хронічну хворобу нирок, пролонговану сеансами програмного гемодіалізу, залежно від ступеня тяжкості анемії та визначено їхню потенційну роль у розвитку анемії. Обстежено 155 хворих на анемію, які лікуються програмним гемодіалізом (ПГД) (середній вік 46,4±12,4). Залежно від ступеня тяжкості анемії пацієнти розподілені на 4 групи: до I (n=23) групи увійшли хворі, які лікуються ПГД із рівнем гемоглобіну <69 г/л, до II (n=42) групи – 70-89 г/л, до III (n=61) групи – 90-109 г/л, до IV (n=21) групи – понад 110 г/л. Встановлено, що вміст у крові

тумор-некротичного фактора- $\alpha$  (ТНФ- $\alpha$ ) та інтерлейкіну-1 $\beta$  ІЛ-1 $\beta$  мали негативний кореляційний зв'язок із рівнем гемоглобіну ( $r=-0,4269$ ;  $p=0,01$ , та  $r=-0,3359$ ;  $p=0,04$  відповідно). При аналізі показників цитокінів у динаміці виявили, що з покращанням вмісту гемоглобіну вірогідно зменшилися показники ТНФ- $\alpha$  щодо початкових ( $p<0,05$ ), а показники ІЛ-1 $\beta$  вірогідно приросли з погіршенням анемії ( $p<0,05$ ). Отже, хронічне запалення виражене серед хворих, які лікуються ПГД. З покращанням анемії зменшується активність хронічного запалення.

**Вступ.** Хронічне запалення є спільною особливістю для хронічної хвороби нирок (ХХН) V стадії [2]. У 35-65 % пацієнтів, які лікуються ПГД, є ознаки запалення [3]. У пацієнтів з нирковими захворюваннями виникає неурегульована прозапальна система цитокінів, асоційована з рівнем інфекції і запальних стимулів. Анемія також є важливим елементом зв'язку підвищеного рівня цитокінів з несприятливими наслідками [2]. У світлі цих передбачуваних ролей прозапальних цитокінів корекція хронічного запалення може бути корисною для оптимізації ефективності лікування анемії з ХХН V ст.

**Мета дослідження.** Порівняти клінічно-лабораторні та імунологічні показники у хворих на хронічну хворобу нирок, пролонговану ПГД, залежно від ступеня тяжкості анемії та визначення їхньої потенційної ролі в розвитку анемії.

**Матеріал і методи.** Нами обстежено 155 хворих на анемію чоловічої (n=75) та жіночої статі (n=80), які лікуються ПГД, віком від 18 до 65 років (середній вік 46,4±12,4). Тривалість лікування ПГД від трьох місяців до 17 років (4,5±3,5). За нозологією недіабетичні захворювання становили 92,5 % (n=140), діабетичні захворювання – 7,5 % (n=15).

Усім пацієнтам проводили фізикальне, клінічне лабораторне біохімічне обстеження, окрім

того, в крові визначали рівні цитокінів ІЛ-1 $\beta$  та TNF- $\alpha$  як біомаркери запалення.

Після обстеження пацієнти, які лікуються ПГД, залежно від ступеня тяжкості анемії були розподілені на 4 групи. За нозологією розподілено групи осіб на діабетичні та недіабетичні захворювання. Групи були ідентичними за віком, статтю, тривалістю лікування ПГД та нозологією.

Нормальними значеннями вважали вміст TNF- $\alpha$  0-2,5 пг/мл; ІЛ-1 $\beta$  0-11,2 пг/мл, які порівнювалися з групою контролю (n=58), що визнані практично здоровими в результаті проведених клінічних досліджень.

Статистичну обробку отриманих результатів проводили за допомогою програми «Statistica 6,0 for Windows», вірогідною вважали різницю  $p<0,05$  [3].

**Результати дослідження та їх обговорення.** Встановлено, що підвищений рівень TNF- $\alpha$  був у 100 %, а ІЛ-1 $\beta$  у 90 % осіб, які лікуються ПГД. Коливання показників TNF- $\alpha$  – від 21 до 245 пг/мл, ІЛ-1 $\beta$  – від 1,7 до 183 пг/мл.

Першим етапом роботи було вивчення взаємозв'язку рівня прозапальних цитокінів із рівнем гемоглобіну (Hb). Визначено, що ІЛ-1 $\beta$  мав негативний кореляційний зв'язок із рівнем Hb (рис. 1). Крім того, встановлено зворотний кореляційний зв'язок між рівнем Hb та TNF- $\alpha$  (рис. 2).

Таблиця 1

## Клінічна характеристика досліджуваних пацієнтів (n=155) залежно від ступеня анемії

Показник	I група n=23	II група n=42	III група n=61	IV група n=21
Hb (г/л)	61,9±7	80±6,4	98,5±6,9	122±9,9
Вік (роки)	44,0±14	45,6±12,2	48±11,6	50,3±10,7
Тривалість ПГД (роки)	3,6±3,4	3,9±3,4	4,4±3,3	6,3±3,8

Примітка. Дані представлені у вигляді  $M\pm m$ ; Hb – гемоглобін; ПГД – програмний гемодіаліз

Таблиця 2

Показники вмісту ІЛ-1 та ТНФ- $\alpha$  у крові пацієнтів залежно від зміни рівня гемоглобіну, Ме (25 %; 75 %)

Показник	Група обстежених (n=57)	Перехід у легший ступінь анемії (n=12)		Перехід у тяжчий ступінь анемії (n=10)	
		Базові показники	1-а підгрупа	Базові показники	2-а підгрупа
ТНФ- $\alpha$ (пг/мл)	68,8 (51,5;113,9)	91,5 * (61,5;158)	37,2 *(15,8;74)	54 (45;101)	90,8 (62;110)
ІЛ-1 (пг/мл)	65,4 (48,3;99,2)	54 (45;101)	90,8 (62;110)	62 (44,3;82,7)*	172 (170;173)*

Примітка. \*  $p < 0,05$  вірогідно значима відмінність показників порівняно між групами

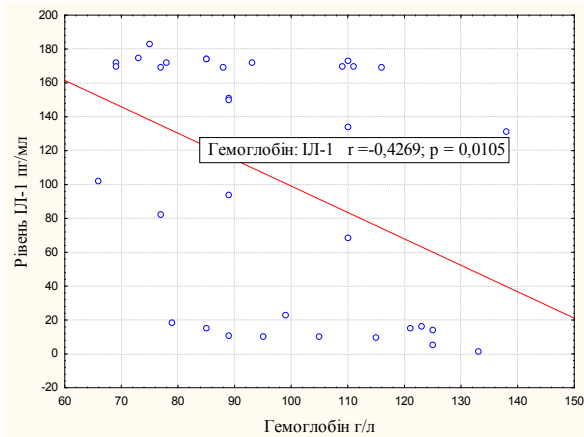


Рис. 1. Кореляційний зв'язок між рівнем гемоглобіну та рівнем ІЛ-1 $\beta$  у крові хворих, які лікуються програмованим гемодіалізом (ПГД)

Другим етапом роботи було проведення аналізу та оцінки зв'язку показників прозапальних цитокінів зі зміною рівня Нв (оцінювався перехід у тяжчий чи легший ступінь анемії). Проведено обстеження 57 пацієнтів, які лікуються ПГД, серед них виділено за підгрупи: 1-а – з покращанням анемії порівняно з базовими показниками, 2-а – з погіршенням анемії з початковими показниками.

При аналізі показників у групі з покращенням ступеня анемії вірогідно зменшився рівень ТНФ- $\alpha$  ( $p < 0,05$ ) порівняно з початковими показниками ТНФ- $\alpha$ . Показники вмісту ІЛ-1 $\beta$  вірогідно збільшилися в групі з погіршенням анемії ( $p < 0,05$ ). Серед інших показників у групах та підгрупах вірогідної різниці не виявлено.

#### Висновок

Хронічне запалення достатньо виражене серед усіх пацієнтів, які лікуються програмованим гемодіалізом. Рівень прозапальних цитокінів негативно корелює з вираженістю анемії. З покращанням анемії зменшується активність хронічного запалення у хворих.

### ДИФФЕРЕНЦІРОВАНА ОЦЕНКА ПРОВСПАЛИТЕЛЬНЫХ ЦИТОКИНОВ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ СТЕПЕНИ ТЯЖЕСТИ АНЕМИИ

В.М. Савчук

**Резюме.** В работе сравнены клинико-лабораторные и иммунологические показатели у больных хронической болезнью почек, пролонгированной сеансами программного гемодиализа, в зависимости от степени тяжести анемии и определена их потенциальная роль в развитии анемии. Обследовано 155 больных с анемией, которые лечатся

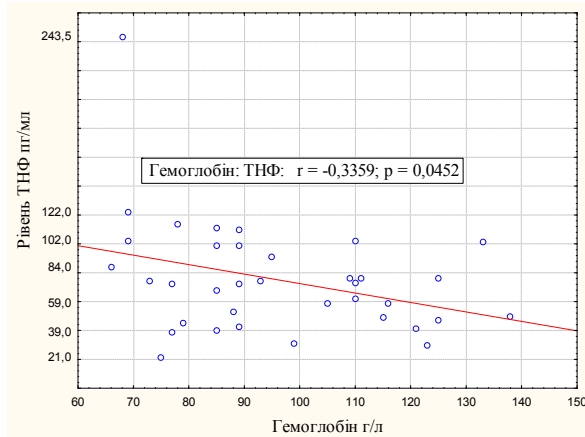


Рис. 2. Кореляційний зв'язок між рівнем гемоглобіну та рівнем ТНФ- $\alpha$  в крові пацієнтів, які лікуються ПГД

**Перспективи подальших досліджень.** Для вирішення питання покращання корекції анемії необхідне подальше дослідження прозапальних цитокінів.

#### Література

1. Реброва О. Ю. Статистический анализ медицинских данных. Применение прикладных программ Statistica / О.Ю. Реброва. – М.: МедиаСфера, 2003. – 312 с.
2. Anaemia and resistance to erythropoiesis-stimulating agents as prognostic factors in haemodialysis patients: results from the RISCAVID study / Voincenzo Panichi [et al.] // Nephrol. Dial. Transplant. – 2011. – Vol. 26 (8). – P. 2641-2648.
3. Potential mechanisms of adverse outcomes in trials of anemia correction with erythropoietin in chronic kidney disease / Nostratola D. Vaziril [et al.] // Nephrol. Dial. Transplant. – 2009. – Vol. 24, № 4. – P. 1082-1088.

програмним гемодіалізом (ПГД) (середній вік  $46,4 \pm 12,4$ ). В залежності від ступеня тяжкості анемії пацієнти розділені на 4 групи: в I ( $n=23$ ) групу вошли больні, які лічуються ПГД з рівнем гемоглобіна  $<69$  г/л, во II ( $n=42$ ) групі –  $70-89$  г/л, в III ( $n=61$ ) групі –  $90-109$  г/л, в IV ( $n=21$ ) групі – більше  $110$  г/л. Установлено, що вміст в крові фактора некрозу пухлин (TNF- $\alpha$ ) і інтерлейкіну-1 $\beta$  мали негативну кореляційну зв'язь з рівнем гемоглобіна ( $r=-0,4269$ ;  $p=0,01$ , і  $r=-0,3359$ ;  $p=0,04$  відповідно). При аналізі показателів цитокінів в динаміці виявили, що з покращенням вмісту гемоглобіна достовірно зменшилися показателі TNF- $\alpha$  відносно початкових ( $p<0,05$ ), а показателі IL-1 $\beta$  достовірно зросли з погіршенням анемії ( $p<0,05$ ). Таким чином, хронічне запалення виражене серед больних, які лічуються ПГД. З покращенням анемії зменшується активність хронічного запалення.

**Ключові слова:** анемія, хронічна хвороба нирок, цитокіни.

## A DIFFERENTIATED EVALUATION OF PROINFLAMMATORY CYTOKINES, DEPENDING ON THE DEGREE OF SEVERITY OF ANAEMIA

*V.N. Savchuk*

**Abstract.** The paper compares the clinicolaboratory and immunologic indices in patients with chronic kidney disease prolonged by sessions of maintenance hemodialysis, depending on the degree of severity of anemia and their potential role in the development of anemia is determined. We have examined 155 patients with anaemia treated by maintenance hemodialysis (MHO) (mean age  $46,4 \pm 12,4$ ). The patients divided into 4 groups depending on the degree of anemia severity: the I-st ( $n=23$ ) group was formed by persons who were treated with the aid of MHO with hemoglobin (Hb) level  $<69$  g/l, in the II-nd ( $n=42$ ) group –  $70-89$  g/l, in the III-rd ( $n=61$ ) group –  $90-109$  g/l, in the IV-th ( $n=21$ ) group – over  $110$  g/l. It has been found out that TNF- $\alpha$  and IL-1 $\beta$  both had a negative correlation with Hb level ( $r=-0,4269$ ;  $p=0,01$  and  $r=-0,3359$ ;  $p=0,04$ , respectively). When analyzing the indices of cytokines in the dynamics, it was detected that with an improved content of Hb the indices of TNF- $\alpha$  decreased significantly compared with the initial ones ( $p<0,05$ ), whereas the indices of IL-1 $\beta$  increased with a deterioration of anemia ( $p<0,05$ ). Thus, chronic inflammation is marked among persons treated with the aid of MHO. The activity of chronic inflammation declines with an improved anemic condition.

**Key words:** anemia, chronic kidney disease, cytokines.

SI “Institute of Nephrology of the AMS of Ukraine” (Kyiv, Ukraine)

Рецензент – проф. Л.О. Зуб

Buk. Med. Herald. – 2012. – Vol. 16, № 3 (63), part 2. – P. 201-203

Надійшла до редакції 09.08.2012 року

© В.М. Савчук, 2012

УДК 612.014.461.2:622-63:618.3-06:616.33-008.3

*О.О. Свірський, Б.В. Панов, І.В. Савицький, О.А. Гоженко, В.Г. Іліка, С.В. Балабан, О.Г. Матвеев*

## ВПЛИВ ВОДНО-ЕЛЕКТРОЛІТНОГО ОБМІНУ НА ФУНКЦІОНАЛЬНИЙ СТАН НИРОК У ЗДОРОВИХ ВАГІТНИХ ТА ПРИ ГЕСТОЗІ

Український НДІ медицини транспорту МОЗ України, м. Одеса, Україна

**Резюме:** Обстежено 60 вагітних із гестозом і 7 – з фізіологічною вагітністю II половини вагітності віку 18-29 років із дослідженням електролітичних, гормональних показників вагітних при гестозі у плазмі та еритроцитах. Виявлено різноспрямовані зміни як у плазмі, так

і в еритроцитах у вагітних із гестозом різних електролітів внутрішньо- та позаклітинного стану.

**Ключові слова:** вагітність, електроліти, гестоз, набряк.

**Вступ.** Відомо, що водне навантаження організму перш за все збільшує внутрішньосудинний водний сектор, сприяє набряку, активізує цим самим діяльність серцево-судинної системи і видільну функцію нирки. Такий стан створюється і під час фізіологічної вагітності, і особливо, під час патологічної вагітності на тлі гестозу.

**Мета дослідження.** Відстежити реакцію нирки організму вагітної під час гестозу на зміну об'єму крові в другій половині вагітності. Враховуючи досить частий розвиток різноманітних

ускладнень у здорових вагітних, за мету бралось дослідження концентрації електролітів крові, еритроцитів всередині й позаклітинно та водні об'єми.

**Матеріал і методи.** Для вивчення цього завдання обстежено 60 вагітних із гестозом і сім здорових жінок у тих же термінах вагітності для контролю у вікових межах 18-29 років, у 21-28, 29-36 та 37-40 тижнів вагітності.

У водно-електролітному обміні в організмі вагітної визначали концентрацію натрію, калію,

кальцію та фосфору в плазмі крові, натрію та калію – в еритроцитах, їх екскрецію із сечею, коефіцієнти та градієнти цих електролітів.

**Результати дослідження та їх обговорення.** Діяльність нирки за умов гестозу зумовила певні зміни водно-електролітного стану організму, що й призвело до змін у серцево-судинній діяльності.

Концентрація натрію в плазмі крові була близькою до нормальної і в контрольних групах (КВ), і в перебігу гестозу (ГВ). І якщо в плазмі вона вірогідно не змінювалась, то каліємія і при фізіологічній вагітності зростала з  $3,6 \pm 0,9$  до  $4,6 \pm 0,1$  мМ/л ( $P < 0,001$ ), і при гестозі вірогідно досягла  $4,1 \pm 0,1$  мМ/л ( $P < 0,001$ ) у 21-36 тижнів та  $4,3 \pm 0,09$  мМ/л ( $P < 0,001$ ) у 37-40 тижнів патологічної вагітності порівняно з обидвома контролями.

Але вже внутрішньоклітинно (в еритроцитах) при фізіологічній вагітності натрій вірогідно зріс до  $19,3 \pm 0,9$  мМ/л ( $P < 0,001$ ) та до  $18,2 \pm 0,7$  мМ/л ( $P < 0,001$ ) у 21-28 тижнів ГВ, а в наступні 29-36 тижнів гестозу ця внутрішньоеритроцитарна концентрація на противагу озвученому стану чітко знизилася до  $13,3 \pm 0,9$  мМ/л як порівняно з КВ ( $P < 0,001$ ), так і порівняно з вагітними з гестозом 21-28 тижнів ( $P < 0,001$ ). І в останньому акушерському місяці (АМ) гестозу цей показник залишався достовірно нижчим  $15,2 \pm 0,7$  мМ/л як порівняно з КВ ( $P < 0,01$ ), так і з терміном 21-28 тижнів гестозу ( $P < 0,01$ ). Такий перебіг зниження концентрації внутрішньоклітинного натрію можна розцінювати як механізм самозахисту організму вагітної від набряку.

На перший погляд, такою ж, приблизно, стабільною була і концентрація калію в плазмі крові, тобто не виходила за межі середньостатистичної норми. Але водночас виявлені вірогідні зростання каліємії в контролі вагітних та при гестозі. Зокрема, у всіх вагітних концентрація калію плазми вірогідно підвищилася з  $3,6 \pm 0,098$  мМ/л у невагітних (КНВ) до  $4,6 \pm 0,1$  ( $P < 0,001$ ), а вже в перебігу гестозу каліємія була вірогідно вищою плазмового довагітневого рівня і стала вірогідно меншою контролю вагітних ( $4,15 \pm 0,1$  ( $P < 0,01$ );  $4,11 \pm 0,1$  ( $P < 0,01$ );  $4,3 \pm 0,09$  ( $P < 0,05$ ) мМ/л), ніж під час фізіологічної вагітності  $4,6 \pm 0,1$  мМ/л, хоч усі абсолютні показники залишались у межах загальноприйнятої норми. Це ще раз підкреслює важливість досить частого динамічного контролю каліємії зі зставленням їх змінених співвідношень внутрішньоклітинного з плазмовим калієм, зважаючи на вірогідне зростання внутрішньоклітинного калію.

Внутрішньоеритроцитарним калієм продемонстровано вірогідне зростання його концентрації і в КВ до  $98,3 \pm 1,8$  мМ/л ( $P < 0,05$ ), і у 21-28 тижнів ГВ до  $98,0 \pm 0,003$  мМ/л ( $P < 0,05$ ), і в III триместрі ГВ до  $110,0 \pm 2,1$  мМ/л та до  $106,3 \pm 3,2$  мМ/л, з високим рівнем в усіх термінах і групах дослідження.

Певні зміни виявлено і дослідженням загального та іонізованого кальцію плазми, чим виявлено гіперкальціємію в КВ  $2,48 \pm 0,05$  мМ/л ( $P < 0,05$ )

щодо контролю невагітних  $2,32 \pm 0,05$  мМ/л та чітке повернення до норми невагітних  $2,31 \pm 0,06$  мМ/л у 21-28 тижнів при усіх досліджуваних термінах ГВ:  $2,31 \pm 0,06$  мМ/л;  $2,37 \pm 0,08$  мМ/л;  $2,38 \pm 0,08$  мМ/л.

Іонізований кальцій проявив чітку тенденцію до зниження в останньому триместрі ГВ з вірогідними показниками  $0,85 \pm 0,08$  ( $P < 0,01$ ) та  $0,9 \pm 0,06$  мМ/л ( $P < 0,02$ ) при  $1,06 \pm 0,01$  мМ/л у КВ та  $1,0 \pm 0,03$  мМ/л у невагітних.

Концентрацією натрію в еритроцитах показано його вірогідне внутрішньоклітинне зростання з контролю невагітних  $14,8 \pm 0,4$  мМ/л до  $19,3 \pm 0,9$  мМ/л ( $P < 0,001$ ) і, особливо, у терміні 21-28 тижнів ГВ до  $18,2 \pm 0,79$  мМ/л ( $P < 0,001$ ) зі зменшенням коефіцієнта та погіршенням обміну. І хоч у 8-9 АМ III триместру гестозу проявилася певна тенденція до зниження концентрації натрію в клітинах до  $13,3 \pm 0,92$  мМ/л ( $P < 0,001$  відносно КВ і попередніх восьми тижнів), у подальшому вона все ж проявляла тенденцію до зростання  $15,2 \pm 0,72$  мМ/л, перебуваючи вірогідно низькою ( $P < 0,01$ ) як щодо контролю вагітних, так і до вагітних із гестозом терміну 21-28 тижнів ( $P < 0,01$ ).

Ці результати до певної міри узгоджуються зі змінами альдостерону плазми, коли гіперальдостеронемія сприяє ретенції натрію в організмі та гіперкальціурії [4]. При цьому, підсилення секреції калію в нирках, стимуляція альдостероном екскреції калію здійснюються незалежно від впливу цього ж гормону на транспорт натрію [3]. Проте динаміка альдостерону не дає пояснення гіперконцентрації калію в клітинах. Та й екскрецією із сечею підтверджується чітка ретенція натрію при гестозі вагітних, що, на перший погляд, суперечить змінам внутрішньоклітинного натрію.

Вважаємо, що це є механізм самозахисту організму з пониженням активності ренін-ангіотензин-альдостеронової системи (РААС) при патології нирок через гіпернатріємію, який відтворив в експерименті А.І. Гоженко [1]. Можливо, саме тут вважаємо за доцільне шукати єдині ланки щойно згаданої точки зору А.І. Гоженка з твердженням К.Г. Митцєєва с соавт. (1989) [2] та І.А. Чернякової (1990) [5] про виключення РААС при вагітності із регуляції водно-електролітним обміном.

### Висновки

1. При загальних набряках в організмі вагітної на тлі гестозу в еритроцитах констатовано гіпоконцентрацію натрію зі зростанням його коефіцієнта, і як противагу накопиченню води в організмі, цей процес можна розцінити, як механізм самозахисту організму вагітної.

2. У зв'язку з досить лабільною вірогідною зміною рівня каліємії у перебігу гестозу з небезпекою швидкого переходу концентрації в токсичну фазу на тлі нормального рівня калію плазми постає нагальна необхідність частого визначення рівня калію плазми крові вагітної.

3. З першого погляду протилежні єдальні точки зору на ниркову діяльність при вагітності дослідників А.І. Гоженка, К.Г. Митцьева та И.А. Черняковой на стан ренін-ангіотензин-альдостеронної системи, чи про її виключення при вагітності із регуляції водно-електролітного обміну, заслуговують на подальше наукове дослідження заради життя матері та дитини.

**Перспективи подальших досліджень.** Подальший науковий та клінічний пошук стану водно-електролітного обміну вагітної будь-якого стану в процесі розвитку діагностичного та лікувального процесу.

#### Література

1. Гоженко А.И. Энергетическое обеспечение основных почечных функций и процессов в норме и при повреждении почек: автореф. дис. на соиск. уч. степ. док. мед. н. – Черновцы: 1987. – 30 с.

2. Митцьев К.Г. Хорионический гонадотропин и водно-солевой гомеостаз / К.Г. Митцьев, В.В. Брин: материалы VIII Всесоюзной конференции по физиологии почек и водно-солевому гомеостазу: Тезисы докладов. – Харьков, 1989. – С. 122.
3. Рябов С.И. Диагностика болезней почек / С.И. Рябов, Ю.В. Наточин, В.В. Бондаренко. – Л.: Медицина, 1979. – 255 с.
4. Травянка Т.Д. Справочник акушерско-гинекологической эндокринологии / Т.Д. Травянка, Я.П. Сольский. – К.: Здоров'я, 1989. – 224 с.
5. Чернякова И.А. Состояние пренальных гуморальных систем у беременных с заболеваниями почек / И.А. Чернякова // Актуал. вопр. нефрол. / Сб. науч. трудов. – ХМИ: Харьков, 1990. – С. 56-58.

### ВЛИЯНИЕ ВОДНО-ЭЛЕКТРОЛИТНОГО ОБМЕНА НА ФУНКЦИОНАЛЬНОЕ СОСТОЯНИЕ ПОЧЕК У ЗДОРОВЫХ БЕРЕМЕННЫХ И ПРИ ГЕСТОЗЕ

*А.А. Свирский, Б.В. Панов, И.В. Савицкий, О.А. Гоженко, В.Г. Илика, С.В. Балабан, А.Г. Матвеев*

**Резюме.** Обследованы 60 беременных с гестозом и 7 – с физиологической беременностью II половины беременности возраста 18-29 лет с исследованием электролитных, гормональных показателей беременных при гестозе в плазме и эритроцитах. Найдены разнонаправленные изменения различных электролитов внутри- и внеклеточного содержания как в плазме, так и в эритроцитах у беременных с гестозом.

**Ключевые слова:** беременность, электролиты, гестоз, отек.

### THE EFFECT OF WATER-ELECTROLYTE METABOLISM ON THE FUNCTIONAL CONDITION OF THE KIDNEYS IN HEALTHY GRAVIDAS AND IN GESTOSIS

*O.O. Svirs'kyi, B.V. Panov, I.V. Savyts'kyi, O.A. Hozhenko, V.H. Ilika, S.V. Balaban, O.H. Matveiev*

**Abstract.** The authors have examined 60 gravidas with gestosis and 7 – with physiological pregnancy of the II<sup>nd</sup> half of the pregnancy of the age within the range of 18-29 years with a research of the electrolyte, hormonal indices of gravidas in the plasma and erythrocytes in case of gestosis. Versidirectional changes both in the plasma and erythrocytes in gravidas with gestosis of different electrolytes of the intra- and extracellular state have been revealed.

**Key words:** pregnancy, electrolytes, gestosis, edema.

Ukrainian Research Institute of Transport Medicine of Ukraine's MHC (Odessa, Ukraine)

Рецензент – проф. Л.О. Зуб

Buk. Med. Herald. – 2012. – Vol. 16, № 3 (63), part 2. – P. 203-205

Надійшла до редакції 27.08.2012 року

УДК 612.826.33:612.46:577.152.1

*С.Б. Семененко, Р.Є. Булик, І.Р. Тимофійчук, О.В. Ясінська, В.В. Семененко*

## ПАТОФІЗІОЛОГІЧНІ МЕХАНІЗМИ ПОРУШЕНЬ ЕКСКРЕТОРНОЇ ФУНКЦІЇ НИРОК ЗА УМОВ ГІПОФУНКЦІЇ ШИШКОПОДІБНОЇ ЗАЛОЗИ НА ТЛІ БЛОКАДИ СИНТЕЗУ МОНООКСИДУ НІТРОГЕНУ

Буковинський державний медичний університет, м. Чернівці, Україна

**Резюме.** У роботі відображено вплив блокади монооксиду нітрогену (NO) на екскреторну функцію нирок за умов гіпофункції шишкоподібної залози (ШЗ) упродовж доби. Блокада синтезу NO спричинила порушення циркадіанної організації екскреторної функції

нирок. Отримані результати вказують на істотні зміни архітекτονіки ритму сечовидлення зі зниженням його мезору та амплітуди.

**Ключові слова:** хроноритми, нирки, монооксид нітрогену.

**Вступ.** Біологічні ритми – періодично повторювані зміни характеру й інтенсивності фізіологічних процесів і явищ, які властиві біосистемам на всіх рівнях організації [1, 7]. Прийнято концепцію про циркадіанну систему організму, функціональними ланками якої є ШЗ та супрахіазматичні ядра гіпоталамуса, які розглядаються як основний генератор біоритмів більшості функцій організму [4]. Нирки також характеризуються чіткою часовою організацією функцій [2], однак, особливості циркадіанної організації та механізми участі внутрішньоклітинних месенджерів, зокрема NO, у біоритмічній регуляції ниркових функцій залишаються недостатньо вивченими [3, 5].

**Мета дослідження.** Вивчити патофізіологічні механізми порушень хроноритмічних перебудов екскреторної функції нирок за умов блокади NO на тлі гіпофункції ШЗ у білих щурів упродовж доби.

**Матеріал і методи.** Досліди провели на 72 статевозрілих нелінійних самцях білих щурів масою 0,15-0,18 кг. Тварин утримували в умовах віварію при сталій температурі та вологості повітря на стандартному харчовому раціоні. Контрольну групу склали тварини (n=36), які перебували за умов звичайного світлового режиму (12.00С:12.00Т) упродовж семи діб. Досліджувану групу склали тварини (n=36), яким вводили N<sup>ω</sup>-нітро-L-аргінін (L-NNA) у дозі 20 мг/кг упродовж семи днів за умов постійного освітлення (24.00С:12.00Т). На 8-у добу тваринам проводили 5 % водне навантаження підігрітою до кімнатної температури водогінною водою і досліджували показники екскреторної функції нирок за умов форсованого діурезу.

Експерименти проводили з 4-годинним інтервалом упродовж доби. Визначали концентрацію та екскрецію іонів калію, креатиніну, білка, швидкість клубочкової фільтрації, відносну реабсорбцію води. Результати обробляли статистично методом “Косинор-аналізу”, а також параметричними методами варіаційної статистики. Діагностика функціональних особливостей ґрунтувалася на основі аналізу змін характеристик мезору (середньодобового рівня), амплітуди, акрофази та форми кривої циркадіанного ритму. Отримані

індивідуальні хронограми для кожної тварини групували за принципом ідентичності максимальної акрофази і розраховували методом “Косинор-аналізу” пересічні для кожної групи хронограм мезор, амплітуду і фазову структуру (за інтервалом часу між акро- та батифазою).

Дослідження в контрольних та досліджуваних тварин у нічний період доби проводили при слабкому (2 лк) червоному світлі, яке практично не впливає на біосинтез мелатоніну ШЗ. Всі етапи експерименту проведено з дотриманням основних вимог Європейської конвенції щодо гуманного ставлення до тварин.

Отримані експериментальні дані обробляли на персональних комп'ютерах пакетом програм EXCEL-2003 (Microsoft Corp., США). Для всіх показників розраховували значення середньої арифметичної вибірки (x), її дисперсії і похибки середньої (Sx). Для виявлення вірогідності відмінностей результатів у дослідних і контрольних групах тварин визначали коефіцієнт Стьюдента (t), після чого визначали вірогідність відмінності вибірок (p) і довірчий інтервал середньої за таблицями розподілу Стьюдента. Вірогідними вважали значення, для яких  $p < 0,05$ .

**Результати дослідження та їх обговорення.** Функції нирок у контрольних тварин підпорядковані чіткій циркадіанній організації. Добові ритми показників екскреторної функції нирок відображають аналогічні зміни ренальних процесів.

Добовий ритм діурезу у тварин, яким блокували синтез NO, на тлі постійного освітлення дозволяє припустити, що блокада синтезу NO змінює фазову структуру ритму і викликає зниження середньодобового рівня діурезу порівняно з іншими досліджуваними групами.

Основою виявлених змін хроноритмів діурезу було зниження швидкості клубочкової фільтрації, що супроводжувалося підвищенням рівня відносної реабсорбції води і врівноважило гломеруло-тубулярні процеси.

Незважаючи на зниження швидкості ультрафільтрації, відбулося зниження рівня концентрації креатиніну в плазмі крові. Середньодобовий рівень був нижчим від контрольного показника на 37 %.

Поєднана дія гальмування синтезу NO і гіпофункції ШЗ призвела до підвищеного рівня концентраційного індексу ендogenous креатиніну.

Оскільки середньодобовий рівень екскреції іонів калію і концентрації його у сечі наближався до такого у тварин, які перебували в умовах постійного освітлення, можна припустити, що саме пригнічення синтезу мелатоніну є однією з причин, що зумовлює порушення механізмів калієво-гомеостазу.

Хроноритмічні перебудови екскреторної функції нирок супроводжувалися також підвищенням концентрації білка в сечі впродовж доби.

#### Висновок

За умов уведення L-NNA і блокади синтезу монооксиду нітрогену в умовах гіпофункції шишкоподібної залози спостерігали хроноритмічні перебудови архітектоники та фазової структури ритмів більшості показників основних ниркових функцій. Виявлено зниження амплітуд хроноритмів, що, на нашу думку, є важливою діагностичною ознакою напруження адаптивних можливостей на межі переходу адаптації в дезадаптацію.

**Перспективи подальших досліджень.** З'ясування особливостей хроноритмічних перебудов екскреторної функції нирок за умов блокади синтезу NO на тлі пригніченої активності ШЗ є важливим для пізнання механізмів виникнення та розвитку патологічних станів, що дасть можливість покращити ранню діагностику, удосконалити лікування ниркової патології та своєчасно проводити профілактичні заходи.

### ПАТОФИЗИОЛОГИЧЕСКИЕ МЕХАНИЗМЫ НАРУШЕНИЙ ЭКСКРЕТОРНОЙ ФУНКЦИИ ПОЧЕК ПРИ УСЛОВИИ ГИПОФУНКЦИИ ШИШКОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ НА ФОНЕ БЛОКАДЫ СИНТЕЗА МОНООКСИДА НИТРОГЕНА

*С.Б. Семененко, Р.Е. Булык, И.Р. Тимофийчук, Е.В. Ясинская, В.В. Семененко*

**Резюме.** В работе рассмотрено влияние блокады монооксида азота на экскреторную функцию почек в условиях гипofункции шишковидной железы на протяжении суток. Блокада синтеза NO привела к нарушениям экскреторной функции почек. Полученные результаты свидетельствуют о существенных изменениях архитектоники ритма мочеиспускания со снижением его мезора и амплитуды.

**Ключевые слова:** хроноритмы, почки, монооксид азота.

### PATHOPHYSIOLOGICAL MECHANISMS OF DISTURBANCES OF THE EXCRETORY FUNCTION OF THE KIDNEYS UNDER THE CONDITIONS OF PINEAL HYPOFUNCTION AGAINST A BACKGROUND OF MONOOXIDE NITROGEN SYNTHESIS BLOCKING

*S.B. Semenenko, R.Ye. Bulyk, I.R. Timofiychuk, O.V. Yasins'ka, V.V. Semenenko*

**Abstract.** The paper represents the effects of a nitrogen monoxide (NO) block on the excretory function of the kidneys under the conditions of a pineal hypofunction over the entire circadian period. NO synthesis blocking brought about disturbances of the circadian organization of the renal secretory function. The obtained findings are indicative of essential changes in the architectonics of urinary excretion with a reduction of its mesor and amplitude.

**Key words:** chronorhythms, kidneys, nitrogen monoxide.

#### Література

1. Агаджанян Н.А. Десинхроноз: механизмы развития от молекулярно-генетического до организменного уровня / Н.А. Агаджанян, Д.Г. Губин // *Успехи физиол. наук.* – 2004. – Т. 35.
2. Гоженко А.И. Функциональный стан нирок при хронической блокаде синтеза оксида азота в шурив / А.И. Гоженко, Н.И. Куксань, I.B. Погоріла // *Мед. хім.* – 2002. – Т. 4, № 4. – С. 65-66.
3. Горбач Т.В. Динамика содержания метаболита оксида азота и адениловых нуклеотидов в почках при экспериментальном гломерулонефрите / Т.В. Горбач, В.И. Жуков // *Клин. и эксперим. мед.* – 2004. – Т. 13, № 1-2. – С. 97-99.
4. Губина-Вакулик Г.И. Длительное круглосуточное освещение как фактор ускоренного старения пинеальной железы / Г.И. Губина-Вакулик, Л.А. Бондаренко, Н.Н. Сотник // *Успехи геронтол.* – 2007. – Т. 20, № 1. – С. 92-95.
5. Ursin R. Serotonin and sleep // *Sleep Med.Rev.* // R. Ursin. – 2002. – Vol. 6, № 1. – P. 55-69.
6. Corpas F.J. Constitutive arginine-dependent Nitric Oxide synthase activity in different organs of pea seedlings during plant development" / F.J. Corpas // *Planta.* – 2006. – Vol. 224, № 2. – P. 246-254.
7. Prata Lima M.F. Effects of melatonin on the ovarian response to pinealectomy or continuous light in female rats: similarity with polycystic ovary syndrome / M.F. Prata-Lima, E.C. Vacarat, M.J. Simoness // *Brazil J. Med. Biol. Res.* – 2004. – Vol. 37. – P. 987-995.

Bukovinian State Medical University (Chernivtsi, Ukraine)

Рецензент – проф. I.I. Заморський

*Buk. Med. Herald.* – 2012. – Vol. 16, № 3 (63), part 2. – P. 206-207

Надійшла до редакції 10.08.2012 року

УДК 547.857.4:615.276:616.61-092.9

Г.О. Сирова, Т.В. Звягінцева

## ВИВЧЕННЯ ВПЛИВУ МІГРЕПІНУ НА НИРКИ В ЕКСПЕРИМЕНТІ

Харківський національний медичний університет, Україна

**Резюме.** Вивчення хронічної токсичності нового комбінованого вітчизняного протизапального лікарського засобу Мігрепін показало, що при тривалому (30 діб) уведенні препарату щурам у дозі 2 г/кг він не викликав негативної дії на функції нирок. Це підтвердили патоморфологічні дослідження. Новий вітчизняний

комбінований препарат Мігрепін не впливає на загальний стан і функцію нирок щурів у хронічному досліді (30 діб).

**Ключові слова:** нестероїдні протизапальні засоби, комбінований лікарський препарат Мігрепін, нирки.

**Вступ.** У медичній практиці для лікування захворювань запального генезу широко використовуються нестероїдні протизапальні засоби (НПЗЗ), які, на жаль, мають велику кількість побічних ефектів, особливо з боку систем травлення та сечоутворення [1]. Тому актуальним є пошук нових ефективних та нетоксичних протизапальних засобів, у тому числі комбінованих. Але уведення до складу комбінації декількох фармакологічно активних речовин може не тільки позитивно впливати на клінічну ефективність препарату, але і спричинити зростання його токсичності [2].

**Мета дослідження.** Вивчити вплив нового комбінованого протизапального лікарського засобу Мігрепін (МГП) [3, 4], що містить три діючих компоненти (калієва сіль 2,4-дихлорбензойної кислоти (КСДХБК), кофеїн та карбамазепін) на нирки в хронічному експерименті. У літературі відсутні дані про негативний вплив цих компонентів на нирки [1]. Відома лише здатність кофеїну стимулювати діурез [1].

**Матеріал і методи.** Об'єктом дослідження був новий комбінований лікарський засіб МГП. На першому етапі дослідження за допомогою сучасної комп'ютерної програми PASS [5] прогнозовані можливі види фармакологічної активності першого інгредієнта комбінації КСДХБК,

синтезованого вченими Національного фармацевтичного університету [6].

Експериментальні дослідження проведено на другому етапі: на 20 щурах лінії WAG обох статей масою 200-250 г, розподілених на дві групи. Тварини першої групи (контрольна, 10 щурів) одержували 3 % крохмальний слиз в об'ємі 2 мл/200г щура внутрішньошлунково. Тваринам другої групи (10 щурів) вводили МГП 2 г/кг щура (1/3 ДЛ<sub>50</sub>) [7] у вигляді 20 % суспензії в аналогічних умовах. Експериментальне уведення і спостереження за тваринами проводили кожного дня протягом 30 діб, згідно з рекомендаціями Державного Фармакологічного Центру [8]. Статистичну обробку даних проводили сучасними загальноприйнятими методами [9].

**Результати дослідження та їх обговорення.** За допомогою комп'ютерної програми PASS визначені можливі види фармакологічної активності для КСДХБК. Серед них – антинефропатична. Отже, уведення до складу МГП КСДХБК, за нашими прогнозами, не могло спричинити токсичної дії препарату на нирки, а навпаки, сприяло його антинефропатичній дії.

Вивчення впливу МГП на нирки в хронічному експерименті на щурах: тварини добре переносили тривале застосування МГП; харчова акти-

## Таблиця

Вплив «Мігрепіну» (2 г/кг) на функціональний стан нирок у щурів у хронічному експерименті (30 днів) (M±m)

Показники	Контроль (n=10)	МГП (n=10)
Добовий діурез, мл	6,3±0,6	7,7±2,2
Масовий коефіцієнт нирок, %	0,32±0,02	0,38±0,02
Вітамін С у нирках, мкмоль/г	0,135±0,019	0,154±0,010
Креатинін крові, мкмоль/л	33,0±2,0	33,0±1,0
Креатинін сечі, ммоль/л	6,16±0,30	5,58±0,20
Сечовина крові, ммоль/л	4,08±0,30	6,6±0,20*
Сечовина сечі, ммоль/л	401,9±7,9	391,8±9,30
Екскреція креатиніну, ммоль/л	0,039±0,005	0,043±0,006

Примітка. Різниця статистично вірогідна з контролем, МГП – мігрепін



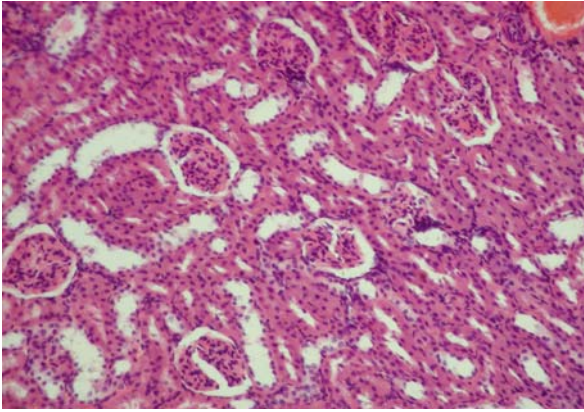


Рис. Вплив «Мігрепіну» в дозі 2 г/кг на структуру нирок щурів у хронічному експерименті (30 днів). Забарвлення гематоксилін-еозином. х 200

вність не змінювалася. Щури набували маси, їх загибель була відсутня в обох дослідних групах. За станом трофіки нирок (масові коефіцієнти) та С-вітамінного балансу (вміст аскорбінової кислоти в нирках) піддослідні тварини не відрізнялися від контрольних, навпаки, у групі тварин, що одержували МГП, спостерігався більш високий рівень вмісту аскорбінової кислоти, що свідчить про активацію окисно-відновлювальних процесів у нирках. При уведенні МГП не встановлено змін з боку інтегральних показників; статистично вірогідно збільшувався вміст сечовини в крові на тлі нормального рівня інших показників видільної функції нирок (табл.). Проведені патоморфологічні дослідження в хронічному експерименті. Ниркові клубочки рівномірної величини, капіляри їх помірно повнокровні. Просвіти каналців містили еозинофільні білкові маси. Цитоплазма епітелію каналців еозинофільна, у більшій частині спостережень із легкою еозинофільною зернистістю (рис.). У нирках виявлялася легка зернистість цитоплазми та скупчення гомогенних еозинофільних мас у просвітах звитих каналців, що відбиває стан функціонального напруження та не відрізнялося від контролю. Отже, патологічних порушень нирок при застосуванні МГП у хронічному експерименті не виявлено.

#### Висновок

Вивчення хронічної токсичності нового комбінованого вітчизняного протизапального лікарського засобу «Мігрепін» показало, що за тривалого (30 діб) регулярного (щодоби) уведення препарату щурам дозою 2 г/кг він не спричиняв не-

гативної дії на функції нирок. Це підтвердили і патоморфологічні дослідження. Новий вітчизняний комбінований засіб «Мігрепін» не впливає на загальний стан і функцію нирок щурів у хронічному експерименті (30 діб).

#### Література

1. Машковский М.Д. Лекарственные средства / М.Д. Машковский. – М.: ООО «Новая Волна», 2007. – Т. 1. – С. 42-43, 120-121.
2. Вивчення хронічної токсичності комбінації 2,4-дихлорбензойної кислоти, кофеїну та карбамазепіну / Т.В. Звягінцева, Л.Т. Киричок, Г.О. Сирова [та ін.] // Мед. хімія. – 2008. – Т. 10, № 2. – С. 83-86.
3. Патент № 29769 Україна, МПК А61К 31/00 Застосування мігрепіну як речовини з проти-запальними та жарознижуючими властивостями / Звягінцева Т. В., Сирова Г. О., Киричок Л. Т., Трутаєв І. В., Миронченко С. І. – № 11038; ХНМУ; заявка № у 200711038; заявл. 05.10.07; опубл. 25.01.08. – Бюл. № 2.
4. Патент №29770 Україна, МПК А61К 31/00. Застосування мігрепіну як речовини з протибольовими властивостями / Киричок Л.Т., Сирова Г.О., Звягінцева Т.В., Трутаєв І.В., Миронченко С.І. – № 11045; ХНМУ; заявка № у 200711045; заявл. 25.01.08; опубл. 05.10.07. – Бюл. № 2.
5. Internet-system for prediction of biological activity spectra of chemical substances / A. V. Sadyrn, A. A. Lagunin, D. A. Filimonov [et al.] // Chim.-Pharm. J. – 2002. – Vol. 36, № 10. – P. 21-26.
6. Патент № 2101011 Российская Федерация, МКИ 6А61 К31/19, 9/20. Средство, обладающее анальгетическим действием / Левитин Е.Я., Кабачный В.И., Яковлева Л.В., Черных В.П. – № 94004615/4; заявл. 11.02.94; опубл. 10.01.98. – Бюл. № 1.
7. Вивчення гострої токсичності комбінації похідного 2,4-дихлорбензойної кислоти з карбамазепіном і кофеїном / Т.В. Звягінцева, Л.Т. Киричок, Г.О. Сирова [та ін.] // Мед. хімія. – 2008. – Т. 10, № 1. – С. 59-62.
8. Доклінічні дослідження лікарських засобів : метод. рек. / за ред. О.В. Стефанова. – К., 2001. – 527 с.
9. Гланц С. Медико-биологическая статистика / С. Гланц; пер. с англ. – М.: Практика, 1998. – 459 с.

## ИЗУЧЕНИЕ ВЛИЯНИЯ «МИГРЕПИНА» НА ПОЧКИ В ЭКСПЕРИМЕНТЕ

*А.О. Сырская, Т.В. Звягинцева*

**Резюме.** Изучение хронической токсичности нового комбинированного отечественного противовоспалительного лекарственного средства «Мигрепин» показало, что при длительном (30 суток) регулярном (ежедневном) введении препарата крысам в дозе 2 г/кг он не вызывал негативного действия на функции почек. Это подтвердили и патоморфологические исследования. Новый отечественный комбинированный препарат «Мигрепин» не влияет на общее состояние и функцию почек крыс в хроническом опыте (30 суток).

**Ключевые слова:** нестероидные противовоспалительные средства, комбинированный лекарственный препарат «Мигрепин», почки.

## EXPERIMENTAL STUDY OF THE INFLUENCE OF «MIGREPINE» ON THE KIDNEYS

A.O. Syrova, T.V. Zviahintseva

**Abstract.** A study of the chronic toxicity of a new combined domestic anti-inflammatory drug “Migrepine” has shown that a prolonged (30 days) regular (everyday) introduction of the drug to rats (the dose is 2 g/kg) did not cause a negative effect on the renal function. This fact was also confirmed by pathomorphological researches. The new domestic combined drug “Migrepine” does not influence on the general state and function of the kidneys in a chronic experiment (30 days).

**Key words:** non-steroidal anti-inflammatory drugs, combined drug “Migrepine”, kidneys.

National Medical University (Kharkov, Ukraine)

Рецензент – проф. І.І. Заморський

Buk. Med. Herald. – 2012. – Vol. 16, № 3 (63), part 2. – P. 208-210

Надійшла до редакції 05.06.2012 року

© Г.О. Сирова, Т.В. Звягінцева, 2012

УДК 616.72-002:578.591.6:59.08

В.М. Сірман

## МЕХАНІЗМИ ВПЛИВУ ПРОГЕНІТОРНИХ КЛІТИН ЕМБРІОНА ЩУРА НА НИРКИ ПРИ АД'ЮВАНТНОМУ АРТРИТІ ПІРСОНА

ДП Український НДІ медицини транспорту МОЗ України, м. Одеса  
Координаційний центр трансплантації органів і тканин МОЗ України, м. Київ, Україна

**Резюме.** У роботі наводяться дані щодо розвитку порушень нирок впродовж 12 місяців після моделювання артриту Пірсона, які спостерігаються як з боку клубочків, так і каналців (зменшення швидкості клубочкової фільтрації та каналцевої реабсорбції натрію, протеїнурия). Уведення щуром з експериментальним

артритом ембріональних прогеніторних клітин нормалізує функціональний стан нирок із відновленням функції клубочків та каналців.

**Ключові слова:** прогеніторні клітини ембріона, артрит Пірсона, нефропатія.

**Вступ.** Відомо, що при ревматоїдному артриті спостерігаються порушення функції нирок, які виявляються і при експериментальному артриті у щурів [1]. Механізм цих порушень пов'язують з імунними пошкодженнями, які виходять за межі тканин суглобів [7]. Ці порушення можуть стати початком формування хронічної хвороби нирок із переходом у хронічну ниркову недостатність. У зв'язку з цим вельми актуальним є пошук патогенетично обґрунтованих технологій і засобів запобігання ускладненням запальних процесів у суглобах. В останній час особливу увагу викликає використання стовбурових клітин для лікування тяжких запальних процесів із системними проявами та порушеннями [2, 6]. У нашій лабораторії розроблено технологію отримання ембріональних плюрипотентних клітин від вагітних щурів та їх використання в експериментальній терапії широкого кола захворювань [4, 5].

**Мета дослідження.** Встановлення ефективності використання стовбурових клітин при експериментальному артриті в експерименті і вивчення можливих механізмів їх дії при ускладненні нефропатією.

**Матеріал і методи.** Досліди проведені на 189 самцях-щурах, у яких викликали артрит Пірсона протягом 12 місяців розвитку патології. Для

моделювання артриту використовували введення повного ад'юванта Фрейнда в апоневроз правої задньої кінцівки щурів під ефірним наркозом. Через три тижні щурам дослідної групи під нембуталовим наркозом (40 мг/кг маси тіла) в яремну вену вводили суспензію ембріональних прогеніторних клітин у середовищі RPMI або розчині Хенкса. Тваринам групи порівняння вводили відповідний об'єм середовища RPMI або розчину Хенкса. Контрольну групу склали 11 щурів, яким замість повного ад'юванта Фрейнда в апоневроз правої задньої кінцівки вводили 0,1 мл вазелінового масла.

Для виділення ембріональних прогеніторних клітин вагітних самок вводили в наркоз (натрію етамінал – 40 мг/кг маси тіла) на 11-13-й стадіях розвитку ембріонів за методом Астаурова. Після асептичної обробки операційного поля (96° етиловий спирт, йод) виконували серединну лапаротомію за *linea alba*. Обидва роги матки виводили в операційну рану і розрізали стерильними ножицями впоперек (біля ембріонів). Останні вилушували в стерильну чашку Петрі з охолодженням до 4°C середовищем Хенкса з гентаміцином (кінцева концентрація – 0,001 %). Після потрібної промивки з ембріонів виділяли ембріональні прогеніторні клітини за розробленою нами методикою

[5]. Суспензію ембріональних прогеніторних клітин профільтрували через капроновий фільтр (200 мкм). Контроль життєздатності клітин здійснювали шляхом світлової мікроскопії при забарвленні клітин трипановим синім. Щурам з артритом дослідної групи ембріональні прогеніторні клітини вводили в яремну вену (венесекція під нембуталовим наркозом: натрію етамінал, 40 мг на 1 кг маси тіла) у дозі  $3,5 \times 10^7$ /мл на 0,1 кг маси тіла. Декапітацію щурів здійснювали під нембуталовим наркозом (натрію етамінал, 40 мг на 1 кг маси тіла). Виділяли кортикальну тканину нирок, яку відразу заморожували в рідкому азоті для біохімічних досліджень. Визначення досліджуваних біохімічних параметрів проводили в гомогенатах кортикальної тканини нирок із перерахунком отриманих показників на одиницю маси вологої тканини або білка за методом Лоурі.

Визначення вмісту цитокінів у кірковій речовині нирок щурів проводили імуноферментним методом за допомогою реактивів "Rat IL-4 ELISA kit", "Rat IFN $\gamma$  ELISA kit", "Rat TNF $\alpha$  ELISA kit" (DiaCione, Франція), "Rat IL-6", "Rat IL-12", "Rat IL-10", "Rat IL -2" (BioSource Int., США), "R&D Systems. Quantikine<sup>TM</sup> – TGF $\beta_1$ " (США). Екстракцію цитокінів проводили на мікроколонках C<sub>2</sub> Amprep<sup>TM</sup> (Велика Британія) з реєстрацією показників світлопоглинання на ридері "Уніплан-М" (Росія).

Функцію нирок вивчали в умовах індукованого водного діурезу. Швидкість клубочкової фільтрації (GFR) розраховували за кліренсом ендogenous креатиніну:  $GFR = (V \times U_{cr}) / P_{cr}$ , де V – об'єм сечі, U<sub>cr</sub> – концентрація креатиніну в сечі, P<sub>cr</sub> – у плазмі крові. Здатність нирок концентру-

вати та розводити сечу оцінювали за концентраційним індексом ендogenous креатиніну ( $U_{cr}/P_{cr}$ ) і концентраційним індексом іонів натрію ( $UNa^+ : PNa^+$ ), де UNa<sup>+</sup> – концентрація іонів натрію в сечі, PNa<sup>+</sup> – концентрація іонів натрію в плазмі крові. Для інтегральної оцінки транспорту іонів натрію в нирках використовували показники екскреції ( $ENa^+ = UNa^+ \times V$ ) і кліренсу іонів натрію ( $CNa^+ = ENa^+ : PNa^+$ ). Реабсорбцію води визначали за формулою:  $KH_2O = [(GFR - V) : GFR] \times 100 \%$ . Показники функції нирок стандартизували шляхом перерахунку їх абсолютних величин на одиницю маси тіла тварини або об'єму клубочкового фільтрату. Статистичну обробку отриманих результатів виконували за програмою «БіоСтат» з визначенням t-критерію Стьюдента.

#### Результати дослідження та їх обговорення.

Встановлено, що у щурів з артритом Пірсона вже через два місяці виявляються ознаки нефропатії, які прогресували протягом 12 місяців спостереження. Вони були зумовлені як порушеннями з боку клубочків (зменшувалася швидкість клубочкової фільтрації), так і каналців (зменшувалася реабсорбція іонів натрію та води) з одночасною протеїнурією і є ознаками розвитку нефропатії [3].

Зміни функціональних показників нирок супроводжуються морфологічними ознаками пошкодження: гіпотрофія та некроз клубочків і зерниста дистрофія з некробіозом епітеліоцитів, одночасно виявлено збільшення в нирках прозапальних цитокінів (інтерлейкінів 2,12 і фактору некрозу пухлини  $\alpha$ ) поряд із дисбалансом із протизапальним (інтерлейкіни 4, 6, 10 та фактор трансформуючого росту). Уведення щурам з експериментальним артритом ембріональних проге-

Таблиця 1

#### Порівняльний аналіз динаміки деяких показників іонорегулювальної функції нирок досліджуваних груп щурів з ад'ювантним артритом Пірсона ( $x \pm Sx$ )

Показник	Досліджувані групи	Термін від початку моделювання артриту Пірсона			
		2 місяці	4 місяці	6 місяців	12 місяців
Концентраційний індекс іонів натрію, од.	Артрит	0,178 $\pm$ 0,028 n=11	0,063 $\pm$ 0,007 n=11	0,153 $\pm$ 0,009 n=25	0,243 $\pm$ 0,015 n=25
	Артрит + ЕПК	0,087 $\pm$ 0,005 n=15 p<0,01	0,045 $\pm$ 0,006 n=11 p>0,06	0,066 $\pm$ 0,004 n=30 p<0,001	0,054 $\pm$ 0,003 n=30 p<0,001
Кліренс іонів натрію, мл за 2 год	Артрит	0,277 $\pm$ 0,041 n=11	0,158 $\pm$ 0,013 n=11	0,265 $\pm$ 0,036 n=25	0,330 $\pm$ 0,018 n=25
	Артрит + ЕПК	0,228 $\pm$ 0,010 n=15 p>0,1	0,139 $\pm$ 0,017 n=11 p>0,3	0,197 $\pm$ 0,011 n=30 p>0,05	0,182 $\pm$ 0,008 n=30 p<0,001
Кліренс безнатрієвої води, мл за 2 год	Артрит	1,35 $\pm$ 0,11 n=11	2,44 $\pm$ 0,12 n=11	1,48 $\pm$ 0,07 n=25	1,03 $\pm$ 0,08 n=25
	Артрит + ЕПК	2,38 $\pm$ 0,10 n=15 p<0,001	3,01 $\pm$ 0,19 n=11 p<0,05	2,78 $\pm$ 0,13 n=30 p<0,001	3,21 $\pm$ 0,09 n=30 p<0,001

Примітка. ЕПК – ембріональні прогеніторні клітини; p – ступінь вірогідності різниць показників у досліджуваних групах тварин; n – кількість тварин у групі

ніторних клітин нормалізувало функціональний стан нирок (табл. 1).

Наведені данні свідчать, що клубочкова фільтрація практично нормалізується до чотирьох місяців, збільшується діурез, зменшується протеїнурія. Одночасно збільшується реабсорбція іонів натрію в каналцях. Поряд із ним показано, що в нирках зменшується вміст прозапальних цитокінів (інтерлейкінів 2, 12 і фактору некрозу пухлини  $\alpha$ ) – у 6,4 та 4,9 раза через 12 місяців з одночасним збільшенням протизапальних цитокінів.

Отриманні дані дозволяють припустити, що нефропатія, яка виникає при експериментальному артриті Пірсона, пов'язана з нефротоксичною дією прозапальних цитокінів та усувається за допомогою уведення препарату стовбурових клітин унаслідок нормалізації вмісту цитокінів у нирках.

#### Висновки

1. У патогенезі нефропатії при експериментальному артриті Пірсона важлива роль належить прозапальним цитокінам.

2. Ембріональні стовбурові клітини щурів покращують перебіг нефропатії при експериментальному артриті, нормалізуючи обмін цитокінів.

**Перспективи подальших досліджень.** Розробка лікувальної технології з використанням стовбурових клітин у терапії.

#### Література

1. Баженов А.Н. Ревматоидный артрит и остеопороз / А.Н. Баженов, В.В. Трусов // *Клин. мед.* – 1998. – № 7. – С. 15-20.
2. Борис Р.М. Механізми терапевтичної дії стовбурових клітин ембріонального походження

при експериментальному колоногенному перитоніті: автореф. дис. на здобуття наук. ступеня канд. мед. наук: спец. 14.03.04 «Патологічна фізіологія»/ Р.М. Борис. – Луганськ, 2011. – 16 с.

3. Гоженко А.И. Энергетическое обеспечение основных почечных функций в норме и при повреждении почек: автореф. дис. на здобуття наук. ступеня доктора мед. наук: спец. 14.03.05 «Патологічна фізіологія»/ А.И. Гоженко. – К., 1987. – 38 с.
4. Кухарчук О.Л. Ембріональні прогеніторні клітини молекули МНС, апоптоз та імунологічна толерантність / О.Л. Кухарчук, В.В. Радченко, В.М. Сірман // *Трансплантологія.* – 2003. – Т. 4, № 1. – С. 221-223.
5. Пат. 72796 Україна, МПК С 12 №5/06. Спосіб отримання життєздатних ембріональних плюрипотентних клітин за допомогою колагенази / Сірман В.М., Кухарчук О.Л., Радченко В.В., № 20022697445; опубл. 15.04.05, Бюл. № 4.
6. Cell therapy using allogenic bone marrow mesenchymal stem cells prevents tissue damage in collagen-induced arthritis / P. Tasso, S.M. Negrini [et al.] // *Arthritis Rheum.* – 2007. – Vol. 56, № 4. – P. 1175-1186.
7. Bettelli E. Th-17 cells in the circle of immunity and autoimmunity / E. Bettelli, M. Oukka, V.K. Kuchroo // *Nat. Immunol.* – 2007. – № 8. – P. 345-350.
8. Cao Y. IL-27 induces FR1 immuno response and susceptibility to experimental arthritis / P.D. Doocles, T.T. Glant, A. Finnegan // *J. Immunol.* – 2008. – Vol. 180, № 2. – P. 922-930.

## МЕХАНИЗМЫ ВЛИЯНИЯ ПРОГЕНИТОРНЫХ КЛЕТОК ЭМБРИОНА КРЫСЫ НА ПОЧКИ ПРИ АДЬЮВАНТНОМ АРТРИТЕ ПИРСОНА

*В.Н. Сирман*

**Резюме.** В работе приводятся данные по развитию нарушений почек на протяжении 12 месяцев после моделирования артрита Пирсона, которые наблюдаются как со стороны клубочков так и каналцев (снижение скорости клубочковой фильтрации и канальцевой реабсорбции натрия, протеинурия). Введение крысам с экспериментальным артритом эмбриональных прогениторных клеток нормализует функциональное состояние почек с восстановлением функции клубочков и каналцев.

**Ключевые слова:** прогениторные клетки эмбриона, артрит Пирсона, нефропатия.

## MECHANISMS OF THE INFLUENCE OF THE PROGENITOR CELLS OF THE RAT EMBRYO ON THE KIDNEYS IN PEARSON'S ADJUVANT ARTHRITIS

*V.M. Sirman*

**Abstract.** The paper presents the data dealing with the development of renal abnormalities over a period of 12 months following a simulation of Pearson's arthritis that are observed both on the side of glomeruli and tubules (a decrease of the glomerular filtration and tubular reabsorption of sodium, proteinuria). The injection to the rats with experimental arthritis of the embryonal progenitor cells normalizes the functional state of the kidneys with a recovery of the function of the tubules and glomeruli.

**Key words:** embryonal progenitor cells, Pearson's arthritis, nephropathy.

SE "Ukrainian Research Institute of Transport Medicine" of Ukraine's MHC (Odessa, Ukraine)  
Coordination Center for Organs, Cells and Tissues Transplantation of Ukraine's MHC (Kyiv, Ukraine)

Рецензент – проф. Ю.С. Роговий

*Buk. Med. Herald.* – 2012. – Vol. 16, № 3 (63), part 2. – P. 210-212

УДК 616.61-002.3-092-085

В.Т. Степан, О.С. Федорук, О.А. Тюленєва

## ПАТОМОРФОЛОГІЧНЕ ОБГРУНТУВАННЯ КОНСЕРВАТИВНОГО ЛІКУВАННЯ ГОСТРИХ ГНІЙНО-ЗАПАЛЬНИХ ЗАХВОРЮВАНЬ НИРОК ТА ПАРАНЕФРАЛЬНОЇ КЛІТКОВИНИ

Буковинський державний медичний університет, м. Чернівці, Україна

**Резюме.** Експериментально проведене обгрунтування доцільності використання електричного поля постійного струму в лікуванні гострих гнійно-запальних захворювань нирок та паранефральної клітковини.

**Вступ.** В аспекті патогенезу та морфологічних змін у динаміці інфекційного процесу в нирковій тканині термін «гострі запальні захворювання нирок» можна розглядати як збірне поняття, що об'єднує ряд нозологічних форм, частина з яких входить до інфекції верхніх відділів сечовидного тракту (гострий пієлонефрит), інша представляє різноманітні прояви запального процесу в нирках (абсцес, карбункул нирки) [2, 5].

У 35 % випадків у хворих на серозний пієлонефрит розвивається гнійний процес у нирковій тканині у вигляді апостематозного пієлонефриту, абсцесів або карбункулів із можливим подальшим руйнуванням фіброзної капсули нирки і розвитком гнійного паранефриту та флегмони заочеревинного простору [2, 4, 5]. Діагностика наявності вогнища інфекції, ступеня поширеності та характеру запального процесу в нирках має принципове значення для вибору лікувальної тактики.

Існує ряд наукових досліджень, результати яких довели можливість консервативного лікування гострих гнійно-деструктивних процесів у нирках за умов своєчасної діагностики, морфофункціональної характеристики запального процесу та застосування сучасних антибактеріальних засобів [2, 3].

Виконання експериментального дослідження зумовлене тим, що ряд аспектів морфогенезу гострих запальних захворювань нирок, у тому числі гнійно-деструктивної патології, недостатньо вивчені та не можуть бути досліджені в клініці – у хворого, як правило, неможливо спостерігати всі етапи розвитку інфекційного процесу. Таким чином, метою нашої роботи було вивчення послідовності та характеру патоморфологічних змін ниркової тканини в умовах експериментально відтвореного гнійно-запального процесу та оцінка динаміки його перебігу при застосуванні запропонованого консервативного лікування.

**Мета дослідження.** Покращити результати консервативного лікування гострих гнійно-запальних захворювань нирок та їх ускладнень за рахунок поєднаного використання сучасних етіопатогенетичних лікарських засобів та електричного поля постійного струму.

**Матеріал і методи.** Дослідження виконано на 36 білих безпородних самцях щурів віком 18-

**Ключові слова:** гострі запальні захворювання нирок, морфогенез, внутрішньотканинний електрофорез антибіотиків.

20 місяців, масою 220-255 г. Моделювання гострої гнійно-запальної патології нирок у лабораторних тварин проводилося за власною методикою шляхом транскапсулярного уведення в паренхіму органа зависі ентеропатогенного штаму *E.coli* (10 млн КУО/100г маси тварини) під загальним знеболюванням (каліпсол 0,3-0,5 мл/100 г маси тварини).

Першу групу (контрольну) склали 12 щурів, на моделі яких було досліджено патоморфологічну картину динаміки прогресування гнійно-запального процесу в нирці на 3, 5-ту і 7-му доби експерименту (по чотири тварини у кожній підгрупі).

Другу групу сформували з восьми тварин, яким з 3-ї доби моделювання гнійно-запального процесу в нирці вводився антибіотик (цефтриаксон, внутрішньом'язово, 5 мг/100 г) упродовж п'яти днів. Патоморфологічну оцінку запального процесу здійснювали на 5-ту і 7-му доби експерименту (по чотири тварини у кожній підгрупі) порівняно з контролем у відповідні терміни.

Третю групу дослідження склали вісім тварин, яким з 3-ї доби моделювання гнійно-запального процесу в нирці вводився антибіотик (цефтриаксон, в/м, 5 мг/100 г) із застосуванням внутрішньотканинного електрофорезу упродовж п'яти днів. Морфологічне дослідження проводилося на 5-ту і 7-му доби експерименту (по чотири тварини в кожній підгрупі) порівняно з I і II групами у відповідні терміни.

Четверту групу сформували з восьми тварин, на моделі яких досліджено динаміку перебігу гнійно-запального процесу в нирці із застосуванням гальванізації з 3-ї доби експерименту упродовж п'яти днів. Патоморфологічну оцінку здійснювали на 5-ту і 7-му добу експерименту (по чотири тварини в кожній підгрупі) порівняно з контролем та II і III групами дослідження у відповідні терміни.

Проведено дослідження гістологічних препаратів ниркової тканини перифокальної місцю уведення інфекту. Матеріал фіксували протягом 48 годин у 10 % розчині нейтрального забуференого формаліну, а після зневоднювання у висхідній батареї етанолу проводили заливку в парафінові блоки, з яких на санному мікроскопі робили

гістологічні зрізи товщиною 5 мкм. Після депарафінізації зрізів з оглядовою метою виконували забарвлення гематоксиліном і еозином.

#### Результати дослідження та їх обговорення.

На 3-тю добу експерименту в групі контролю при мікроскопічному дослідженні спостерігалася картина дифузного запалення усіх шарів ниркової тканини: виражені повнокров'я, набряк з утворенням множинних дрібних крововиливів і вогнищ сегментоядерних лейкоцитів у стромі ниркової тканини (рис. 1).

Відмічали фокуси некрозу ниркової тканини, місцями з формуванням колоній мікроорганізмів, і обширною дифузною інфільтрацією прилеглих ділянок сегментоядерними лейкоцитами з тенденцією до поширення вздовж судинного і тубулярного компонентів. Епітелій звивистих та збірних канальців з ознаками гідропічного набухання та вакуолізації (рис. 2).

На 5-ту добу експерименту в контрольній групі на фоні виразного прогресування гнійного запалення в усіх шарах нирки, прояви деструкції

тканини спостерігалися у вигляді формування множинних дрібних абсцесів, місцями з тенденцією до злиття. Набряк, крововиливи діapedезного характеру, рясна поліморфноклітинна інфільтрація стромального компонента, гідропічна вакуолізація і десквамація епітелію канальців з утворенням щільних еозинофільних мас в їхніх просвітах за відносної збереженості гломерул (рис. 3А). У двох випадках спостережень виявлено ознаки гнійного перинефриту та паранефриту (рис. 3Б).

Оцінка патогістологічних змін у динаміці гнійно-деструктивного процесу в нирках дослідних тварин контрольної групи на 7-й день показала тенденцію до, а у двох тварин – явні ознаки формування карбункулів: множинні, різних розмірів абсцеси в оточенні інтенсивної поліморфноклітинної інфільтрації тканини усіх шарів нирки на тлі різкого серозно-геморагічного набряку. Виявляли перитубулярні та інтратубулярні накопичення сегментоядерних лейкоцитів, наявність клітинного детриту і гомогенних білкових мас у

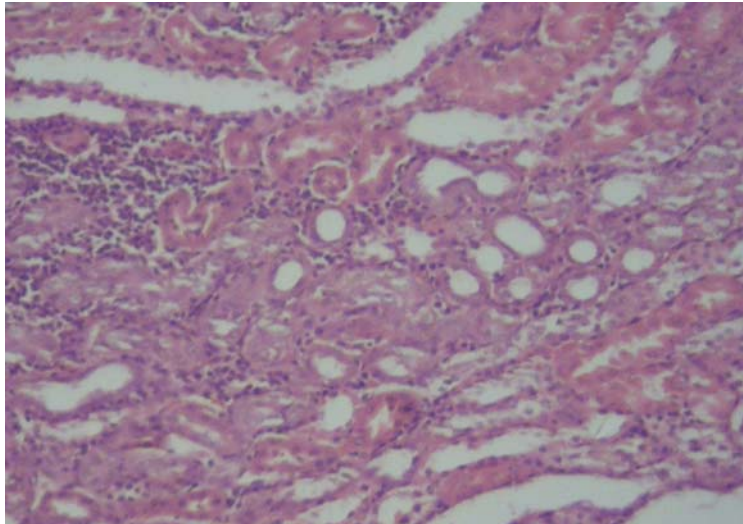


Рис. 1. Кіркова речовина нирки групи контролю на 3-тю добу моделювання гнійно-запального процесу: 1 – вогнищева лейкоцитарна інфільтрація стромального компонента, 2 – гідропічне набухання епітелію канальців. Гематоксилін і еозин. Об.  $10^x$ , Ок.  $10^x$

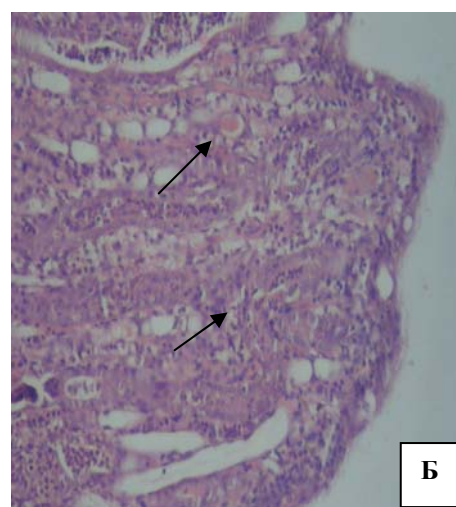
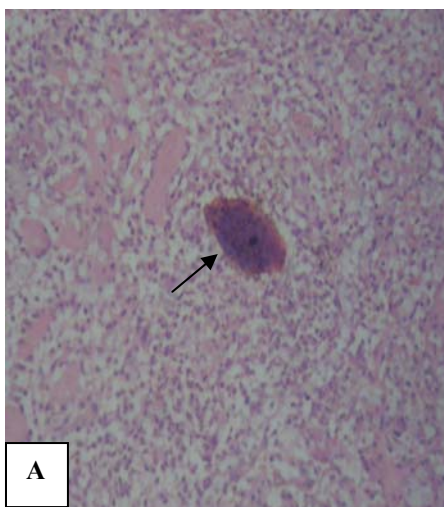


Рис. 2. Нирка групи контролю на 3-тю добу моделювання гнійно-запального процесу: А – колонія мікроорганізмів з перифокальною сегментоядерною інфільтрацією; Б – периваскулярна та перитубулярна запальна інфільтрація нейтрофілами мозкової речовини. Гематоксилін і еозин. Об.  $10^x$ , Ок.  $10^x$

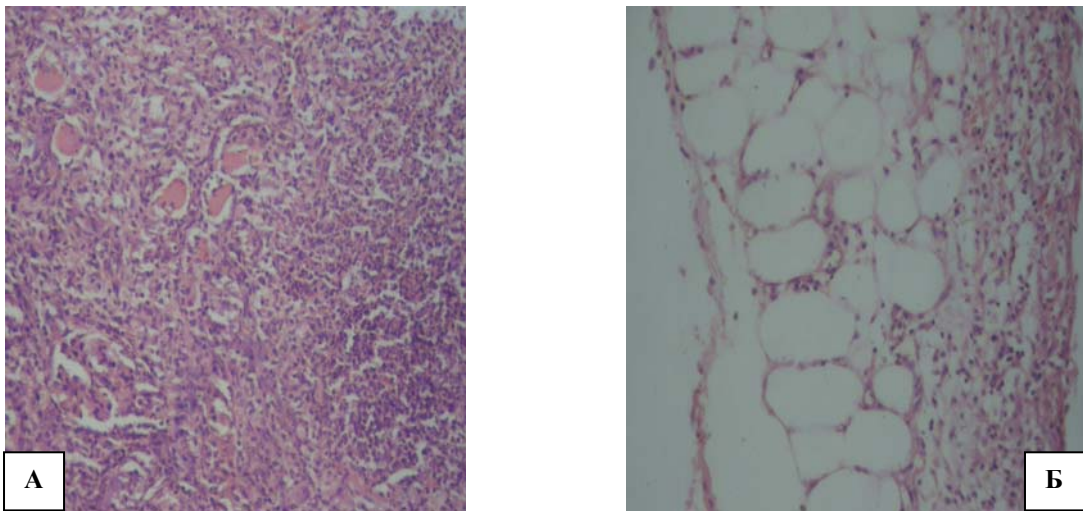


Рис. 3. Нирки групи контролю на 5-ту добу моделювання гнійно-запального процесу: А – кіркова речовина нирки: 1 – формування абсцесу, 2 – десквамація епітелію каналців з наявністю в просвітах еозинофільних мас, 3 – інтактна гломерула; Б – паранефральна клітковина: 1 – повнокров'я, 2 – дифузна лейкоцитарна інфільтрація. Гематоксилін і еозин. Об.10<sup>х</sup>, Ок. 10<sup>х</sup>

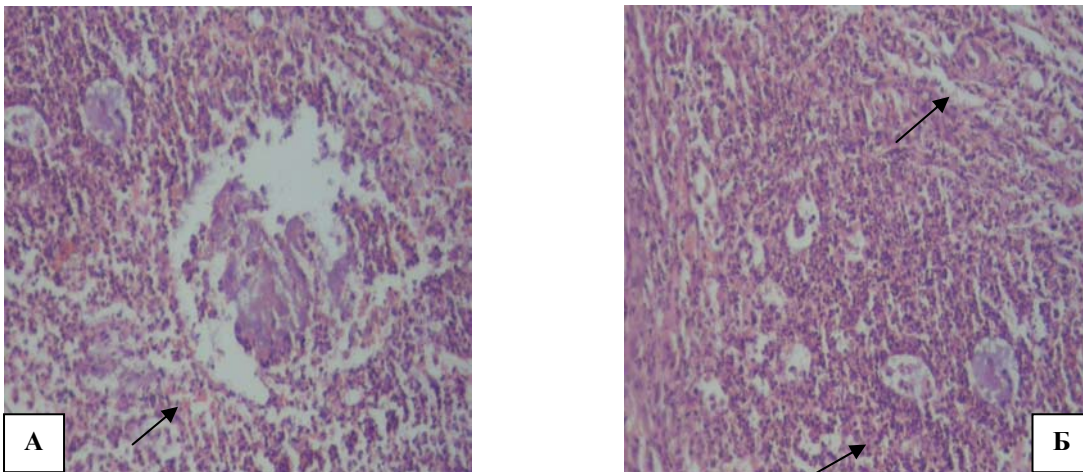


Рис. 4. Кіркова речовина нирок групи контролю на 7-му добу моделювання гнійно-запального процесу в нирці: А – солітарний абсцес нирки, Б – множинні, різних розмірів абсцеси в оточенні інтенсивної поліморфноклітинної інфільтрації. Гематоксилін і еозин. Об.10<sup>х</sup>, Ок. 10<sup>х</sup>

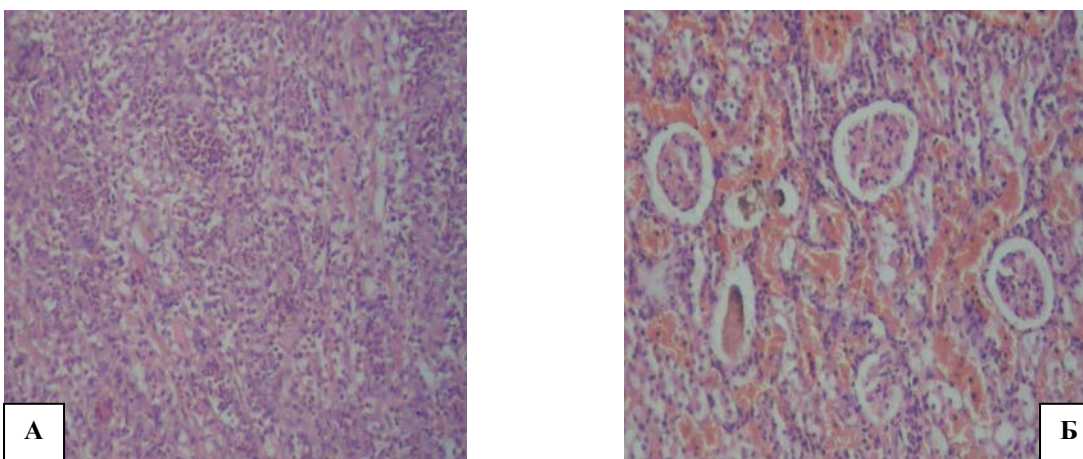


Рис. 5. Спостереження на 3-тю добу експериментального лікування гнійно-запального процесу в нирці: А – матеріал II групи дослідження: 1 – дрібні фокуси некрозу, оточені сегментоядерними лейкоцитами, 2 – дифузна нейтрофільна інфільтрація; Б – матеріал III групи дослідження: 1 – виражене повнокров'я; 2 – тенденція до периваскулярної запально-ноклітинної інфільтрації, 3 – інтактні гломерули. Гематоксилін і еозин. Об.10<sup>х</sup>, Ок. 10<sup>х</sup>

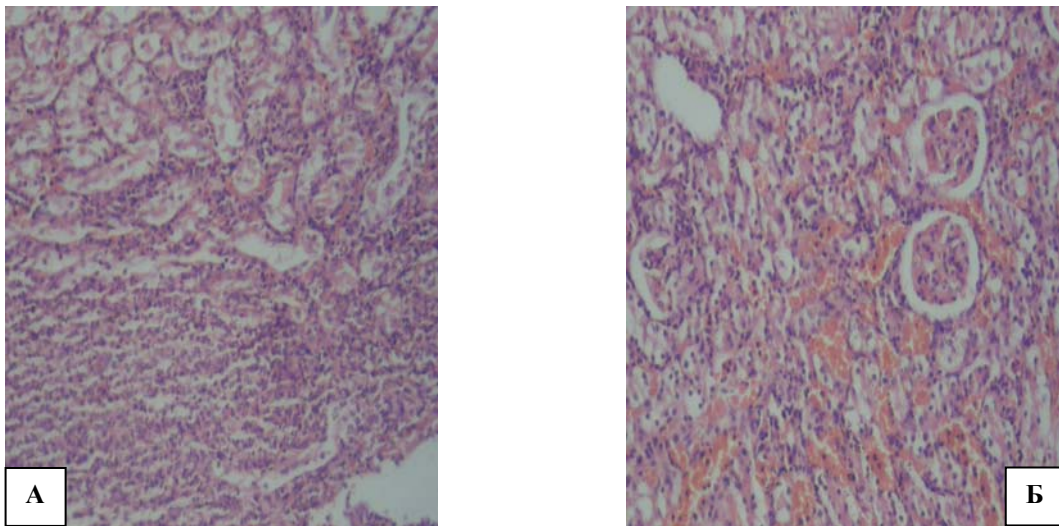


Рис. 6. Спостереження на 5-ту добу експериментального лікування гнійно-запального процесу в нирці: А – матеріал II групи дослідження: 1 – ділянка резорбції некротичного детриту, 2 – дифузна запально-клітинна інфільтрація; Б – матеріал III групи дослідження: 1 – дифузне повнокров'я дрібних судин, 2 – дрібні поліморфноклітинні скупчення. Гематоксилін і еозин. Об.10<sup>x</sup>, Ок. 10<sup>x</sup>

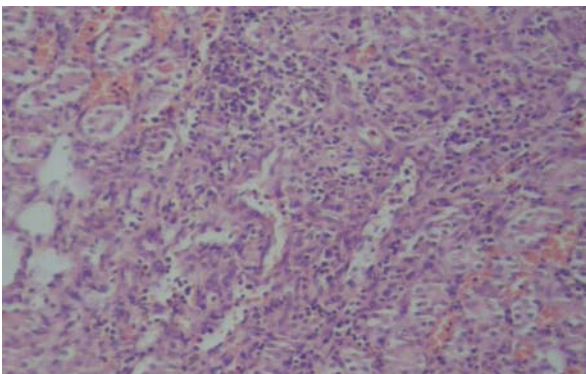


Рис. 7. Спостереження на 5-ту добу застосування гальванізації при моделюванні гнійно-запального процесу в нирці: 1 – повнокров'я дрібних судин, 2 – дрібні поліморфноклітинні скупчення в ділянках резорбції некротичного детриту, 3 – тенденція до периваскулярної та перитубулярної запальної інфільтрації. Гематоксилін і еозин. Об.10<sup>x</sup>, Ок. 10<sup>x</sup>

просвітах тубулярних структур у межах кількох нефронів (рис. 4А, Б).

Дослідження змін у нирках лабораторних тварин II, III та IV груп на 3-тю і 5-ту доби застосування запропонованих лікувальних комбінацій, проводилося в порівнянні з результатами гістологічної оцінки гнійно-запального процесу в нирковій тканині щурів контрольної групи на 5-ту і 7-му доби експерименту відповідно.

У тварин II групи на 3-ю добу антибіотикотерапії гнійно-запальний процес у нирковій тканині характеризувався наявністю дрібних фокусів некрозу, місцями з формуванням абсцесів, на тлі дифузної запальної інфільтрації та набряку усіх шарів нирки, однак формування колоній мікроорганізмів не відмічалось. Ступінь ниркової деструкції порівняно з контролем був помірним, місцями зберігалася тенденція до периваскулярної та перитубулярної запально-клітинної інфільтрації (рис. 5А).

У щурів III групи на 3-тю добу введення антибіотика із застосуванням внутрішньотканинного електрофорезу спостерігали гістологічну картину дифузного запального процесу на тлі вираженого повнокров'я усіх шарів нирки. Примітними були відсутність явних ознак деструкції ниркової тканини, помірний набряк інтерстицію за інтенсивної гіперемії судин, периваскулярні поліморфноклітинні інфільтрати, гідропічні дистрофічні зміни епітелію тубулярних структур (рис. 5Б).

При оцінці експериментальної патології у тварин II групи на 5-ту добу введення антибіотика (7-й день дослідження) відмічали застійне повнокров'я дрібних судин, лінійні перитубулярні в мозковому шарі та дифузні в кірковому поліморфноклітинні інфільтрати, більш інтенсивні навколо фокусів резорбції некротичного детриту (рис. 6А). Загалом морфологічна картина характеризувалася ознаками поступового регресу гострої фази запального процесу і зменшення інтенсивності його проявів.

У тварин III дослідної групи у цей же термін спостереження фокусів деструкції тканини нирки не відмічали. На тлі повнокров'я дрібних судин всіх шарів нирки, мали місце прояви помірного набряку інтерстицію та маловиражені запальні інфільтративні явища, зберігалися незначні периваскулярні поліморфноклітинні скупчення і дистрофічні зміни епітелію тубулярних структур (рис. 6Б).

Вищевикладені особливості патоморфологічної картини динаміки перебігу гнійно-запального процесу в нирці на тлі введення антибіотика із застосуванням внутрішньотканинного електрофорезу свідчать про помірну напруженість запального процесу з мінімальними деструктивними явищами в нирковій тканині, що можна пояснити адекватністю гемодинаміки та концентрації препарату у вогнищі запалення завдяки посиленню притоку крові.



У дослідних тварин IV групи гістологічні ознаки гнійно-запального процесу в нирковій тканині на 3-тю і 5-ту доби застосування гальванізації, порівняно з контрольною, II та III групами дослідження показали досить високу напруженість запального процесу на тлі незначної деструкції тканини нирки, з поступовим регресом гострої фази на 5-й день і зменшенням інтенсивності проявів запалення на 7-й день експерименту.

Як показано на рис. 7, мали місце виражена гіперемія судин, набряк інтерстицію, місцями з дрібновогнищевими крововиливами діapedезного характеру, дифузна гнійно-запальна інфільтрація з тенденцією до периваскулярного і перитубулярного поширення та дрібні поліморфноклітинні скупчення в ділянках резорбції некротичного детриту.

### Висновки

1. Використання антибіотикотерапії в комбінації з електричним полем постійного струму (внутрішньотканинний електрофорез) для лікування гострих гнійно-запальних захворювань нирок та паранефральної клітковини в експерименті у щурів є найбільш ефективним.

2. Використання внутрішньотканинного електрофорезу сприяє суттєвому зменшенню напруженості запальної реакції та деструктивних явищ у вогнищі, що на тлі покращання кровообігу створює оптимальні умови для репаративного процесу.

3. Враховуючи отримані результати, рекомендуємо використання внутрішньотканинного електрофорезу в комплексному лікуванні хворих з неускладненими формами гнійно-запальних захворювань нирок та паранефрію.

**Перспектива подальших досліджень.** Перспективним є подальше вивчення різних ланок запального процесу нирок та впливу на них електричного поля постійного струму різної густини.

### Література

1. Аносова Ю.А. Направлений транспорт антибіотиков в лечении острого гнойного пиелонефрита у экспериментальных животных: автореф. дис. на соискание науч. ст. канд. мед. наук / Ю.А. Аносова; Саратов гос. мед. ун-т им. В.И. Разумовского. – СПб., 2010. – 22 с.
2. Возіанов О.Ф. Новий підхід в диференціальній діагностиці стадій гострого піелонефриту / О.Ф. Возіанов, С.П. Пасечніков, В.М. Лісовий [та ін.] // Експерим. и клин. мед. – 2000. – № 1. – С. 21-23.
3. Возіанов О.Ф. Екстракорпоральна ударно хвилюва літотрипсія при уретеролітізі, ускладне-

ним гострим піелонефритом / О.Ф. Возіанов, С.П. Пасечніков, М.В. Мігченко, Ю.І. Сидорчук // Урологія. – 2005. – № 2. – С. 5-11.

4. Возіанов О.Ф. Оптимізація тактики ведення хворих на гострий піелонефрит / О.Ф. Возіанов, С.П. Пасечніков, Н.О. Сайдакова [та ін.] // Урологія. – 1998. – № 4. – С. 4-8.
5. Дубский С.А. Консервативное лечение гнойно-деструктивных форм острого неосложненного пиелонефрита / С.А. Дубский, С.Т. Тимошин, М.И. Петричко. – М. – С. 82-84.
6. Іфтодій А.Г. Профілактика та комплексне лікування раних післяопераційних гнійно-запальних ускладнень в порожнинній хірургії. Монографія / А.Г. Іфтодій, В.П. Пішак, І.Й. Сидорчук. – Чернівці: Медакадемія, 2004. – 200 с.
7. Лукьянов А.В. Моделирование острого пиелонефрита у животных различного вида / А.В. Лукьянов, В.Т. Долгих, Э.Г. Потиевский [и др.] // Бюл. сибир. мед. – 2006. – № 4. – С. 42-47.
8. Пасечніков С.П. Застосування Лефлоцину при лікуванні гострого піелонефриту / С.П. Пасечніков, М.В. Мігченко // Мистецтво лікування. – 2005. – № 2. – С. 12-16.
9. Сайдакова Н.О. Основні показники урологічної допомоги в Україні за 2002-2003 роки (відомче видання) / Н.О. Сайдакова, Н.М. Старцева, Н.Г. Кравчук. – К., 2004. – 64с.
10. Синякова Л.А. Клініко-морфологические параллели гнойного пиелонефрита / Л.А. Синякова // Актуал. вопр. урол. и андрол. – СПб, 2001. – С. 333-334.
11. Шилов Е.М. Иммунопатология болезней почек. Нефрология: Руководство для врачей / Под редакцией И.Е. Тареевой / Е.М. Шилов. – М.: Медицина, 2000. – С. 132-144.
12. Эллиниди В.Н. Практическая иммуногеноцитохимия (методические рекомендации) / В.Н. Эллиниди, И.В. Аникеева, Н.А. Максимова. – СПб.: ВЦЭРМ МЧС России, 2002. – 36 с.
13. Chen S.M. The role of procalcitonin for acute pyelonephritis and subsequent renal scarring in infants and young children / S.M. Chen // J. Urol. – 2011. – Vol. 186 (5). – P. 23.
14. Pecile P. Procalcitonin: a marker of severity of acute pyelonephritis among children / P. Pecile, E. Miorin, C. Romanello // Pediatrics. – 2004. – Vol. 114 (2). – P. 249-254.
15. Sheu J.N. Urine interleukin-1beta in children with acute pyelonephritis and renal scarring / J.N. Sheu, M.C. Chen, S.L. Cheng // Nephrology (Carlton). – 2007. – № 12 (5). – P. 487-93.

## ПАТОМОРФОЛОГИЧЕСКОЕ ОБОСНОВАНИЕ КОНСЕРВАТИВНОГО ЛЕЧЕНИЯ ОСТРЫХ ГНОЙНО-ВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ ПОЧЕК И ПАРАНЕФРАЛЬНОЙ КЛЕТЧАТКИ

*В.Т. Степан, А.С. Федорук, Е.А. Тюленева*

**Резюме.** Экспериментально проведено обоснование целесообразности использования электрического поля постоянного тока в лечении острых гнойно-воспалительных заболеваний почек и паранефральной клетчатки.

**Ключевые слова:** острые воспалительные заболевания почек, морфогенез, внутритканевой электрофорез антибиотиков.

## PATHOMORPHOLOGIC SUBSTANTIATION OF CONSERVATIVE TREATMENT OF ACUTE PYOINFLAMMATORY DISEASES OF THE KIDNEYS AND PARANEPHRIC ADIPOSE TISSUE

*V.T. Stepan, O.S. Fedoruk, O.A. Tiulienieva*

**Abstract.** A substantiation of the expediency of using the electric field of the direct current, when treating acute pyoinflammatory diseases of the kidneys and the paranephric adipose tissue, has been performed experimentally.

**Key words:** acute inflammatory renal diseases, morphogenesis, interstitial antibiotics electrophoresis.

Bukovinian State Medical University (Chernivtsi, Ukraine)

Рецензент – проф. І.С. Давиденко

Buk. Med. Herald. – 2012. – Vol. 16, № 3 (63), part 2. – P. 213-218

Надійшла до редакції 22.08.2012 року

© В.Т. Степан, О.С. Федорук, О.А. Тюленєва, 2012

УДК 616-008.92:615.254

*О.С. Талалаева<sup>1</sup>, Н.П. Мищенко<sup>2</sup>*

## ВЛИЯНИЕ ГИСТОХРОМА НА ВОДНО-СОЛЕВОЙ ОБМЕН В ЭКСПЕРИМЕНТЕ

<sup>1</sup>ГБОУ ВПО Алтайский государственный медицинский университет Минздравсоцразвития РФ, г. Барнаул, Россия

<sup>2</sup>Тихоокеанский институт биоорганической химии Дальневосточного отделения РАН, г. Владивосток, Россия

**Резюме.** Цель исследования – установить влияние гистохрома на водно-солевой обмен в эксперименте. Препарат вводился крысам в течение 10 дней подкожно в дозе 10 мг/кг. Каждые два дня определяли суточный диурез, экскрецию креатинина, ионов натрия и калия. Длительное введение гистохрома сопровождалось пятикратным увеличением диуреза и сопоставимым ростом экскреции креатинина. Экскреция ионов увеличивалась незначительно. Выявленный диуретический эффект гистохрома качественно напоминает действие мочегонных растений, но количественно сопоставим с эффектом тиазидовых диуретиков.

**Ключевые слова:** гистохром, водно-солевой обмен.

**Введение.** Современный природный антиоксидант гистохром представляет собой водорастворимую лекарственную форму эхинохрома, хиноидного пигмента морских беспозвоночных [1, 2]. Клинические испытания препарата в ведущих кардиологических учреждениях Российской Федерации выявили его выраженный терапевтический эффект при ишемической болезни сердца и остром инфаркте миокарда [2, 3, 4]. Учитывая тесную гомеостатическую взаимосвязь функций почек и сердечно-сосудистой системы, мы предположили, что присущее препарату улучшение показателей внутрисердечной гемодинамики – результат его влияния на функцию почек.

**Цель исследования.** Изучить влияние гистохрома на экскреторную функцию почек и водно-солевой обмен в эксперименте.

**Материал и методы.** Эксперименты проводились на 20 аутбредных крысах сток Вистар обоюбого пола, которые находились в индивидуальных клетках, приспособленных для сбора мочи, в условиях стандартной лабораторной диеты. Гистохром вводили подкожно в дозе 10 мг/кг в течение десяти дней. Каждые два дня измеряли объем

суточного диуреза и показатели экскреторной функции почек. Суточную экскрецию креатинина (мМ/сутки) определяли унифицированным методом Поппера, основанным на известной реакции Яффе. Экскрецию ионов Na<sup>+</sup> и K<sup>+</sup> измеряли методом пламенной фотометрии [5]. Полученные результаты сравнивали с исходными показателями экскреторной функции почек. Статистическую обработку проводили методом парных сравнений с использованием критерия Манна-Уитни.

**Результаты исследования и их обсуждение.** Изучение влияния длительного введения гистохрома на экскреторную функцию почек выявило выраженный мочегонный эффект препарата. Как видно из таблицы, максимальная диуретическая реакция отмечалась на 7-й день введения гистохрома, когда пятикратное увеличение суточного диуреза крыс обеспечило прирост показателя до 15,2±2,05 мл/сутки (p<0,001). На протяжении всего эксперимента мочегонный эффект сопровождался параллельным увеличением экскреции креатинина, которая также достигла наибольших значений к 7-му дню введения препарата. Показатели сохранялись на высоком уровне и через два дня после отмены препарата.

© О.С. Талалаева, Н.П. Мищенко, 2012

Таблица

## Влияние длительного введения (10 дней) гистохрома (10 мг/кг подкожно) на функцию почек у крыс (n=20)

Показатель	Контроль	Дни введения препарата				Через 2 дня
		3	5	7	9	
Диурез, мл/сутки	2,9±0,40	6,1±1,03	11,4±1,88*	15,2±2,05*	12,1±1,57*	11,6±1,50*
Экскреция Na <sup>+</sup> , мкМ/сутки	37,7±3,20	31,4±2,93	32,7±4,07	45,4±4,27	57,0±11,7	74,5±12,62*
Экскреция K <sup>+</sup> , мкМ/сутки	496±32,1	464±65,5	492±42,8	571±53,6	797±59,3*	870±66,3*
Экскреция креатинина, мМ/сутки	3,3±3,4	2,3±2,8	9,2±13,8*	18,6±22,4*	12,7±27,1*	10,8±19,1*

Примечание. Звездочкой помечены цифры, достоверно отличающиеся от контрольных

Выделение из организма электролитов изменялось не столь существенно. Так, достоверное увеличение экскреции натрия зафиксировано лишь на 11-й день эксперимента, а достоверный рост экскреции ионов калия отмечался, начиная с девятого дня введения гистохрома.

В ходе проведенных экспериментов установлено, что диуретическая активность гистохрома у крыс при длительном применении сопоставима с действием "терапевтических" доз синтетических диуретиков тиазидового ряда [6]. Однако в отличие от синтетических салуретиков гистохром несущественно изменяет экскрецию ионов натрия с мочой, и, вероятно, усиливает мочеотделение не за счет ингибирования реабсорбции натрия, а вследствие иных причин. Скорее всего, мочегонный эффект гистохрома обусловлен увеличением скорости клубочковой фильтрации и локализован в дистальных канальцах нефрона, где посредством системы аквапоринов реабсорбируется вода без натрия. Не менее важным представляется тот факт, что гистохром в значительно меньшей степени увеличивает почечную экскрецию ионов калия.

#### Выводы

1. Выявленный диуретический эффект гистохрома качественно напоминает действие мочегонных растений, но количественно сопоставим с эффектом тиазидовых диуретиков. При этом натрий- и калийуретический эффекты гистохрома незначительны.

2. На основании полученных результатов можно предположить, что мочегонное действие гистохрома складывается из угнетения канальцевой реабсорбции осмотически свободной воды и увеличения клубочковой фильтрации.

**Перспективы дальнейших исследований.** Мочегонный эффект гистохрома не только позволяет расширить показания к применению препарата в кардиологической практике, но и дает основания для его назначения в других областях медицины в качестве диуретического средства.

#### Литература

1. Мищенко Н.П. Препарат гистохром для офтальмологии / Н.П. Мищенко, С.А. Федорев, Л.П. Догадова // Вестник ДВО РАН. – 2004. – № 3. – С. 111-119.
2. Пат. № 2137472. Российская Федерация. Лекарственный препарат «Гистохром» для лечения острого инфаркта миокарда и ишемической болезни сердца / Еляков Г.Б., Максимов О.Б., Мищенко Н.П. и др. – 20.09.1999.
3. Фармакокинетика и клиническая эффективность гистохрома у больных острым инфарктом миокарда / А.Н. Закирова, М.В. Иванова, В.Б. Голубятников [и др.] // Эксперим. и клин. фармакол. – 1997. – Т. 60, № 4. – С. 21-24.
4. Антиоксидант гистохром: влияние на перекисное окисление липидов и реологические свойства крови у больных нестабильной стенокардией / А.Н. Закирова, А.В. Лебедев, В.В. Кухарчук [и др.] // Терапевт. арх. – 1996. – № 8. – С. 12-14.
5. Брюханов В.М. Методические подходы к изучению функции почек в эксперименте на животных / В.М. Брюханов, Я.Ф. Зверев, В.В. Лампатов [и др.] // Нефрология. – 2009. – Т. 13, № 3. – С. 52-62.
6. Пат. № 2408367. Российская Федерация. Диуретическое средство / В.В. Лампатов, А.Ю. Жариков, С.А. Федорев, Н.П. Мищенко (РФ). – 10.01.2011.

## ВПЛИВ ГІСТОХРОМУ НА ВОДНО-СОЛЬОВИЙ ОБМІН В ЕКСПЕРИМЕНТІ

*О.С.Талалаєва, Н.П.Мищенко*

**Резюме.** Мета дослідження — встановити вплив гістохрому на водно-сольовий обмін в експерименті. Препарат вводився щурам протягом 10 днів підшкірно в дозі 10 мг / кг. Кожні два дні визначали добовий діурез, екскрецію креатиніну, іонів натрію і калію. Тривале уведення гістохрому супроводжувалося п'ятиразовим збільшенням діурезу

і порівняним зростанням екскреції креатиніну. Екскреція іонів збільшувалася незначно. Виявлений діуретичний ефект гістохрому якісно нагадує дію сечогінних рослин, але кількісно зіставимий з ефектом тiazидових діуретиків.

**Ключові слова:** гістохром, водно-сольовий обмін.

## THE EFFECT OF HISTOCHROME ON THE WATER AND SALT EXCHANGE IN AN EXPERIMENT

*O.S. Talalayeva, N.P. Mishchenko*

**Abstract.** The aim of the investigation was to establish the effect of ahistochrome influence on the water and salt exchange in an experiment. The rats were administered histochrome subcutaneous injections in a dose of 10 mg/kg during 10 days. Diurnal diuresis, the excretion of creatinine, sodium and potassium ions were determined every two days. A long-term histochrome injection was followed by a fivefold increase of diuresis and a comparable growth of the creatinine excretion. The excretion of ions increased insignificantly. The detected histochrome diuretic effect qualitatively reminds the action of diuretic plants, but it is quantitatively comparable with the effect of thiazide diuretics.

**Key words:** histochrome, water - salt exchange.

Altai State Medical University of the Ministry of Health care of Russian Federation (Barnaul, Russian Federation)  
Pacific Ocean Institute of Bioorganic Chemistry of the Far East Department of RAS (Vladivostok, Russian Federation)

Рецензент – проф. І.І. Заморський

Buk. Med. Herald. – 2012. – Vol. 16, № 3 (63), part 2. – P. 218-220

Надійшла до редакції 07.08.2012 року

© О.С. Талалаєва, Н.П. Мищенко, 2012

УДК 616.379.-008.64-06:616.831-005.4]:616.61

*С.С. Ткачук, В.П. Гавалешко*

## ІНТРАРЕНАЛЬНІ ОСОБЛИВОСТІ ПРОЦЕСІВ ЛІПОПЕРОКСИДАЦІЇ ТА АНТИОКСИДАНТНОГО ЗАХИСТУ В ЩУРІВ ЗІ СТРЕПТОЗОТОЦИН- ІНДУКОВАНИМ ДІАБЕТОМ, УСКЛАДНЕНИМ ІШЕМІЧНО-РЕПЕРFUЗІЙНИМ ПОШКОДЖЕННЯМ ГОЛОВНОГО МОЗКУ

Буковинський державний медичний університет, м. Чернівці, Україна

**Резюме.** Досліджено інтенсивність ліпопероксидації і активність антиоксидантних ферментів у нирках щурів із поєднаним впливом експериментального цукрового діабету та ішемії-реперфузії головного мозку різної тривалості. Показано, що в кірковій і мозковій речовині нирок контрольних щурів після ішемії-реперфузії головного мозку виникають довгострокові зміни проокисно-антиоксидантного потенціалу, які відсутні в кірковій

зоні нирок тварин із цукровим діабетом і істотно нижчі – у мозковій, що може бути наслідком виснаження резервів органа основним захворюванням.

**Ключові слова:** ішемія-реперфузія головного мозку, цукровий діабет, ліпопероксидація, антиоксидантний захист, нефропатія.

**Вступ.** Попри те, що цукровий діабет (ЦД) і його численні ускладнення тривалий час є предметом пильної уваги науковців та клініцистів, дана проблема досі залишається далекою від вирішення [6]. Особливо небезпечні для хворих на діабет кардіоваскулярні, цереброваскулярні ускладнення й ураження нирок [2, 7, 10]. Ураження нирок при ЦД найбільш часто проявляються у вигляді діабетичної нефропатії, представленої ішемічною нефропатією з атеросклеротичним стенозом ниркової артерії, інфекціями сечовивідних шляхів, гломерулонефритом та ін. [8, 9]. Відомо, що прогресування діабетичної нефропатії завжди рано чи пізно призводить до розвитку хронічної ниркової недостатності [7, 12], хоча в багатьох пацієнтів вона не встигає розвинути

у зв'язку зі смертю хворих унаслідок інших ускладнень судинного генезу, в тому числі й гострих порушень мозкового кровообігу [11]. Адекватна терапія такої взаємообтяжуючої поєднаної патології диктує необхідність вивчення її патогенезу. Оскільки в патогенезі ЦД та його ускладнень важлива роль належить оксидативному стресу [1, 3, 9], ми дослідили вираженість останнього в нирках при обтяженні ЦД ішемічно-реперфузійним ушкодженням головного мозку.

**Мета дослідження.** Вивчити вплив неповної глобальної ішемії мозку з подальшою реперфузією різної тривалості на показники інтенсивності ліпопероксидації та активності антиоксидантних ферментів у нирках контрольних щурів та тварин із чотиримісячним цукровим діабетом.

© С.С. Ткачук, В.П. Гавалешко, 2012

**Матеріал і методи.** Для моделювання ЦД самцям білих нелінійних щурів віком два місяці однократно внутрішньочеревно вводили стрептозотин (Sigma, США, 60 мг на 1 кг маси тіла) [4]. Тривалість діабету з моменту введення стрептозотину – чотири місяці. Контроль глікемії здійснювали глюкозооксидазним методом, в експеримент брали тварин, в яких уміст глюкози становив 10 ммоль/л та більше. У шестимісячному віці частині щурів із діабетом, а також контрольним тваринам під каліпсоловим наркозом (75 мг/кг маси тіла) здійснювали двобічну оклюзію загальних сонних артерій протягом 20 хв [5]. Частину тварин виводили з експерименту по закінченні односторонньої реперфузії, частину – на 12-ту добу постішемичного періоду декапітацією під каліпсоловим наркозом, забирали кіркову та мозкову речовину нирок. У гомогенатах вказаних відділів нирок визначали інтенсивність пероксидного окиснення ліпідів за вмістом дієнових кон'югатів (ДК) та малонового альдегіду (МА), активність супероксиддисмутази (СОД), каталази (КТ) та глутатіонпероксидази (ГПО).

Статистичну значимість відмінностей оцінювали за t-критерієм Стьюдента для незалежних виборок. Дані представлені у вигляді середніх арифметичних та стандартного відхилення. Критичний рівень значущості при перевірці статистичних гіпотез приймали рівним 0,05.

**Результати дослідження та їх обговорення.** Дані таблиці свідчать, що в контрольних щурів ішемія-реперфузія головного мозку в ранньому терміні спостереження в кірковій речовині нирок знизила вміст ДК, активність СОД і ГПО в 1,36, 1,35, 1,4 раза відповідно, а в мозковій – уміст ДК,

МА та активність КТ (на 13, 27 та 11 % відповідно).

На 12-ту добу спостереження в контрольних щурів після ішемії-реперфузії в кірковій речовині зберігається зниження вмісту ДК, активності СОД (на 15 і 43 %), однак на тлі зростання активності ГПО, яке становило 30 %. Аналіз динаміки досліджуваних параметрів показав, по-перше, довготривалість патобіохімічних змін у нирках після ішемії-реперфузії головного мозку, по-друге – існування вірогідних відмінностей деяких показників у ранні та відстрочені терміни ішемічно-реперфузійного пошкодження мозку. Так, на 12-ту добу, порівняно з показниками після завершення односторонньої реперфузії, на 16 % зростає вміст ДК (дещо наближаючись до норми), на 20 % – уміст МА, на 82 % – активність ГПО.

У мозковій зоні нирок щурів також виявлено довготривалу реакцію досліджуваних показників на ішемію-реперфузію головного мозку. Порівняно з контролем вона полягала в ще більшому зниженні вмісту ДК та активності КТ (на 24 та 25 %), ніж у ранні терміни. Відносно ж показників, які змінилися на момент завершення односторонньої реперфузії, зафіксовано зниження вмісту ДК, активності КТ та ГПО на 13, 25 та 17 %, а також зростання на 28 % умісту МА.

У кірковій речовині нирок щурів із чотиримісячним ЦД виявлено зниження вмісту ДК та активності КТ (на 28 % та 31 %) при паралельному зростанні вмісту МА та активності ГПО (на 15 % і 44 %). Можна думати, що зниження вмісту первинних продуктів ПОЛ – ДК – пов'язане з посиленням їх перетворенням на вторинні, про що опосередковано свідчить і зростання активності ГПО. У

Таблиця

**Інтенсивність пероксидного окиснення ліпідів та активність антиоксидантних ферментів у нирках щурів зі стрептозотинним цукровим діабетом та неповною глобальною ішемією мозку (M±m, n=11)**

Група спостереження	Вміст		Активність ферментів		
	дієнових кон'югатів (нмоль/мг білка)	малонового альдегіду (нмоль/мг білка)	супероксиддисмутази (од/хв·мг білка)	каталази (мкмоль/хв·мг білка)	глутатіонпероксидази (нмоль G-SH-хв·мг білка)
Кіркова речовина					
Контроль	1,30±0,05	0,456±0,020	25,14±1,50	21,79±1,53	0,534±0,070
Ішемія-реперфузія головного мозку (20 хв/ 1 год)	0,95±0,02 p <sub>1</sub> <0,001	0,424±0,014	18,67±0,70 p <sub>1</sub> <0,002	21,01±0,73	0,382±0,010 p <sub>1</sub> <0,06
Ішемія-реперфузія головного мозку (12 діб)	1,10±0,01 p <sub>1</sub> <0,002 p <sub>2</sub> <0,001	0,511±0,022 p <sub>1</sub> <0,08 p <sub>2</sub> <0,008	14,35±0,46 p <sub>1</sub> <0,001 p <sub>2</sub> <0,001	19,14±0,54 p <sub>2</sub> <0,05	0,697±0,015 p <sub>1</sub> <0,028 p <sub>2</sub> <0,001
Діабет	0,93±0,06 p <sub>1</sub> <0,001	0,525±0,025 p <sub>1</sub> <0,05	17,27±1,09 p <sub>1</sub> <0,001	21,01±0,62	0,770±0,026 p <sub>1</sub> <0,004
Діабет та ішемія-реперфузія головного мозку (20 хв/1 год)	0,93±0,04	0,493±0,027	22,78±1,63 p <sub>3</sub> <0,01	20,48±0,65	0,725±0,014
Діабет та ішемія-реперфузія головного мозку (12 діб)	0,98±0,05	0,562±0,014	15,01±0,67	20,69±0,43	0,747±0,010

## Продовження таблиці

Група спостереження	Вміст		Активність ферментів		
	дієнових кон'югатів (нмоль/мг білка)	малонового альдегіду (нмоль/мг білка)	супероксид-дисмутази (од/хв·мг білка)	каталази (мкмоль/хв·мг білка)	глутатіон-пероксидази (нмоль G-SH-хв·мг білка)
Мозкова речовина					
Контроль	1,15±0,03	0,540±0,019	15,67±0,94	10,46±0,32	0,509±0,031
Ішемія-реперфузія головного мозку (20 хв/ 1 год)	1,00±0,04 p <sub>1</sub> <0,007	0,394±0,009 p <sub>1</sub> <0,001	15,87±0,56	9,32±0,33 p <sub>1</sub> <0,03	0,519±0,021
Ішемія-реперфузія головного мозку (12 діб)	0,87±0,03 p <sub>1</sub> <0,001 p <sub>2</sub> <0,001	0,503±0,007 p <sub>2</sub> <0,001	17,48±0,76	7,00±0,22 p <sub>1</sub> <0,001 p <sub>2</sub> <0,001	0,433±0,024 p <sub>2</sub> <0,001
Діабет	1,05±0,02 p <sub>1</sub> <0,01	0,465±0,012 p <sub>1</sub> <0,003	20,33±0,82 p <sub>1</sub> <0,002	6,98±0,32 p <sub>1</sub> <0,001	0,571±0,057
Діабет та ішемія-реперфузія головного мозку (20 хв/ 1 год)	1,05±0,03	0,491±0,010	20,66±1,38	8,77±0,19 p <sub>3</sub> <0,001	0,448±0,021
Діабет та ішемія-реперфузія головного мозку (12 діб)	1,00±0,0,04	0,487±0,017	15,48±0,49 p <sub>3</sub> <0,001 p <sub>4</sub> <0,003	7,93±0,31 p <sub>3</sub> <0,05 p <sub>4</sub> <0,041	0,491±0,018

Примітка. Вірогідність змін порівняно з показниками: p<sub>1</sub> – у контрольних тварин; p<sub>2</sub> – у щурів із короткотривалою ішемією-реперфузією; p<sub>3</sub> – у щурів із цукровим діабетом; p<sub>4</sub> – у щурів із цукровим діабетом та короткотривалою ішемією-реперфузією

мозковій речовині нирок ЦД знизив уміст ДК, МА, активність КТ (на 9, 14, 33 % відповідно) на тлі зростання (на 30 %) активності СОД.

На відміну від контрольних щурів, у тварин із ЦД на ішемію з одногодинною реперфузією головного мозку в кірковій речовині нирок відрегулювала лише СОД, зростанням активності на 30 %, а в мозковій – КТ, активність якої також за цих умов зросла (на 26 %). На 12-ту добу ішемічно-реперфузійного періоду стосовно показників у щурів із ЦД, неускладненим порушенням мозкового кровообігу, у кірковій речовині не виявлено вірогідних змін, а в мозковій – визначено зниження активності СОД та КТ на 24 та 14 % відповідно. Проте при порівнянні наслідків відстрочених змін із ранніми, можна зазначити, що в кірковій речовині зріс уміст МА та знизилася активність СОД (на 14 та 34 % відповідно), а в мозковій – наслідки ішемії з одногодинною реперфузією поглибилися (на 24 % – стосовно активності СОД та на 10 % – щодо активності КТ).

#### Висновок

У кірковій та мозковій речовині нирок контрольних щурів після ішемії-реперфузії головного мозку виникають довгострокові зміни проокисно-антиоксидантного потенціалу, які відсутні в кірковій зоні тварин із цукровим діабетом та істотно нижчі – у мозковій.

**Перспективи подальших досліджень.** Планується визначення впливу ішемії-реперфузії мозку різної тривалості на показники вільнорадикального окиснення білків у контрольних щурів та тварин із цукровим діабетом.

#### Література

1. Граніна О.В. Вплив порушення перекисного окиснення ліпідів, системи антиоксидантного захисту та біоелементного балансу на формування діабетичної нефропатії у хворих на цукровий діабет / О.В. Граніна // *Врач. практи.* – 2007. – №2. – С. 46-50.
2. Диабетическая нефропатия и почечная недостаточность – фатальная ли неизбежность? / Н. Мухин, И. Кутырина, Е. Шиллов [и др.] // *Врач.* – 2006. – № 11. – С. 19-22.
3. Красний М.Р. Оцінка оксидативного статусу нирок щурів із високодозовим стрептозотонічним цукровим діабетом за умов терапії антиоксидантами / М.Р. Красний, О.О. Сергієнко // *Патологія.* – 2008. – Т. 5, № 3. – С. 85.
4. Леньков О.М. Перекисне окиснення ліпідів та антиоксидантний захист у корі головного мозку і гіпокампі за умов двобічної каротидної ішемії-реперфузії при експериментальному цукровому діабеті в самців-щурів / О.М. Леньков // *Клін. та експерим. патол.* – 2009. – Т. 3, № 2. – С. 44-46.
5. Скибо Г.Н. Использование различных экспериментальных моделей для изучения клеточных механизмов ишемического поражения мозга / Г.Н. Скибо // *Патологія.* – 2004. – Т. 1, № 1. – С. 22-30.
6. Шестакова М.В. Диабетическая нефропатия: возможности ранней диагностики, профилактики и лечения / М.В. Шестакова // *Качество жизни.* – 2006. – № 4. – С. 44-48.
7. Cardiovascular Disease, Chronic Kidney Disease, and Type 2 Diabetes Mellitus: Proceeding with

- Caution at a Dangerous Intersection / T. Kanda, S. Wakino, K. Hayashi [et al.] // J. Am. Soc. Nephrol. – 2008. – Vol. 19. – P. 4-7.
8. Cavanaugh K.L. Diabetes Management Issues for Patients With Chronic Kidney Disease / K.L. Cavanaugh // Clinical Diabetes. – 2007. – Vol. 25, № 3. – P. 90-97.
  9. Goycheva P. Oxidative stress and its complications in diabetes mellitus / P. Goycheva, V. Gadjeva, B. Popov // Trakia J. Sci. – 2006. – Vol. 4, № 1. – P. 1-8.
  10. Idris I. Diabetes mellitus and stroke / I. Idris, G.A. Thomson, J.C. Sharma // Int. J. Clin. Pract. – 2006. – Vol. 60, № 1. – P. 48-56.
  11. The case for chronic kidney disease, diabetes mellitus, and myocardial infarction being equivalent risk factors for cardiovascular mortality in patients older than 65 years / A. Rashidi, A.R. Sehgal, M. Rahman [et al.] // Am. J. Cardiol. – 2008. – Vol. 102, № 12. – P. 1668-1673.
  12. Yee J. Diabetic Kidney Disease: Chronic Kidney Disease and Diabetes / J.Yee // Diabetes Spectrum J. – 2008. – Vol. 21, № 1. – P. 8-10.

**ИНТРАРЕНАЛЬНЫЕ ОСОБЕННОСТИ ПРОЦЕССОВ ЛИПОПЕРОКСИДАЦИИ  
И АНТИОКСИДАНТНОЙ ЗАЩИТЫ У КРЫС СО СТРЕПТОЗОТОЦИН-  
ИНДУЦИРОВАННЫМ ДИАБЕТОМ, ОСЛОЖНЕННЫМ ИШЕМИЧЕСКИ-  
РЕПЕРFUЗИОННЫМ ПОВРЕЖДЕНИЕМ ГОЛОВНОГО МОЗГА**

*С.С. Ткачук, В.П. Гавалешко*

**Резюме.** Исследованы интенсивность липопероксидации и активность антиоксидантных ферментов в корковом и мозговом веществе почек крыс с сочетанным воздействием экспериментального сахарного диабета и ишемии-реперфузии головного мозга различной продолжительности. Показано, что в корковом и мозговом веществе почек контрольных крыс после ишемии-реперфузии головного мозга возникают долгосрочные изменения проокисно-антиоксидантного потенциала, которые отсутствуют в корковой зоне почек животных с сахарным диабетом и существенно ниже – в мозговой, что может быть следствием истощения резервов органа основным заболеванием.

**Ключевые слова:** ишемия-реперфузия головного мозга, сахарный диабет, почки, липопероксидация, антиоксидантная защита.

**INTRARENAL FEATURES OF LIPID PEROXIDATION AND ANTIOXIDANT DEFENCE  
IN RATS WITH STREPTOZOTOCIN-INDUCED DIABETES, COMPLICATED  
WITH ISCHEMIC-REPERFUSION BRAIN DAMAGE**

*S.S. Tkachuk, V.P. Havaleshko*

**Abstract.** The intensity of lipid peroxidation and the activity of antioxidant enzymes in the kidneys of rats with a combined influence of experimental diabetes mellitus and brain ischemia-reperfusion of varying duration have been studied. It has been demonstrated that there arise long-term changes of the prooxidant-antioxidant potential in the cortical medullary substance of the kidneys of control animals following ischemia-reperfusion of the brain that are absent in the cortical zone of the animals' kidneys with diabetes mellitus and essentially lower – in the medullary one that may be due to a depletion of the reserves of the organ by the fundamental disease.

**Key words:** brain ischemia-reperfusion, diabetes mellitus, kidneys, lipid peroxidation, antioxidant defence.

Bukovinian State Medical University (Chernivtsi, Ukraine)

Рецензент – проф. І.І. Заморський

Buk. Med. Herald. – 2012. – Vol. 16, № 3 (63), part 2. – P. 220-223

Надійшла до редакції 27.02.2012 року

УДК 616.61-008.64:616.631.14

О.С. Федорук, А.І. Гоженко

## КЛІНІЧНО-ЛАБОРАТОРНІ ОСОБЛИВОСТІ ПЕРІОДУ ВТОРИННОЇ ОЛІГУРІЇ В ПЕРЕБІГУ ГОСТРОЇ НИРКОВОЇ НЕДОСТАТНОСТІ

Буковинський державний медичний університет, м. Чернівці, Україна  
 Інститут медицини транспорту, м. Одеса, Україна

**Резюме.** Проаналізовано 398 хворих на гостру ниркову недостатність (ГНН), що розділені на 20 груп за нозологічним принципом. Виявлено період вторинної олігурії (ВО) у перебігу ГНН, який спостерігався в різних групах у 23-29 % осіб і характеризувався абсолютною летальністю. ВО розвивається внаслідок прогресуючого пошкодження ниркової паренхіми в періоді поліурії, супроводжується погіршенням загального

стану хворих, розвитком поліорганної недостатності, збільшенням концентрації креатиніну в плазмі крові та протеїнурії на тлі різкого зменшення діурезу та щільності сечі після періоду поліурії.

**Ключові слова:** гостра ниркова недостатність, вторинна олігурія, патогенез, діагностика.

**Вступ.** У перебігу ГНН традиційно виділяють чотири періоди: початковий, олігоануричний, поліурічний та одужання [4, 6]. Період поліурії супроводжується прогресивним покращанням стану хворих і закономірно в багатьох випадках вважається стадією переходу до одужання [1, 3, 5]. Однак при несприятливих умовах (продлонгація патологічного процесу, що викликав ГНН, значні розлади водно-електролітного балансу та кислотно-лужної рівноваги при поліурії, приєднання супутньої патології) період поліурії закінчується переходом до повторної олігурії, яку ми назвали періодом вторинної олігурії [2].

**Мета дослідження.** Провести клінічно-лабораторний аналіз хворих на ГНН для виявлення особливостей її періодизації та клінічного перебігу.

**Матеріал і методи.** Проведено ретроспективний аналіз 398 випадків ГНН різної етіології, що розділені за нозологічним принципом. Вивчали

динаміку загальноклінічних показників – артеріального тиску, частоти пульсу, температури тіла, добового діурезу; біохімічних показників плазми крові: концентрації сечовини, креатиніну, білірубину, цукру, загального білка; концентрації іонів натрію, калію, кальцію та хлору плазми крові; протромбінового індексу, часу рекальцифікації, толерантності плазми до гепарину, фібриногену А, гематокриту та показників загального аналізу сечі (щільності сечі, концентрації білка та цукру в сечі, кількості лейкоцитів, еритроцитів). Всі параметри обраховані за методом Фішера-Стьюдента.

**Результати дослідження та їх обговорення.** При аналізі 398 випадків ГНН різної етіології ми спостерігали ВО у 23-29 % осіб. Частота виникнення ВО була приблизно однаковою в різних групах і мало залежала від нозології. Цей період був порівняно недовготривалим (1-4 доби), розвивався після періодів поліурії або анурії, харак-

### Таблиця

**Порівняльна характеристика тривалості вторинної олігурії і змін деяких показників функціонального стану нирок у періоді вторинної олігурії гострої ниркової недостатності різної етіології ( $\bar{x} \pm Sx$ )**

Групи хворих за нозологією	Тривалість періоду, доби	Концентрація креатиніну в плазмі, мкмоль/л	Щільність сечі, од.	Концентрація білка в сечі, г/л
Контроль, n=35		70,39±5,48	1019,03±0,67	0,01±0,002
Лептоспіроз, n=8	2,09±0,25	766,20±59,35 p<0,001	1007,25±0,95 p<0,001	1,73±0,51 p<0,01
Сечокам'яна хвороба, n=11	4,71±1,13	510,20±107,57 p<0,001	1009,67±4,32 p<0,05	1,79±0,55 p<0,01
Панкреатит, n=8	3,22±0,85	514,67±93,68 p<0,001	1009,00±0,82 p<0,001	0,25±0,15
Гострі нефрити, n=7	3,53±0,57	789,21±138,09 p<0,001	1008,57±1,86 p<0,001	1,21±0,34 p<0,01
Гострий пієлонефрит, n=9	3,13±0,58	764,76±92,20 p<0,001	1011,0±1,13 p<0,001	2,29±0,53 p<0,001
Системні захворювання, n=8	1,60±0,24	322,0±62,08 p<0,001	1007,00±2,11 p<0,001	1,54±0,47 p<0,01



## Продовження таблиці

Групи хворих за нозологією	Тривалість періоду, доби	Концентрація креатиніну в плазмі, мкмоль/л	Щільність сечі, од.	Концентрація білка в сечі, г/л
Цукровий діабет, n=7	2,25±0,25	453,52±84,77 p<0,001	1010,70±0,85 p<0,001	0,29±0,05 p<0,001
Гострі отруєння, n=5	1,75±0,75	639,50±122,36 p<0,001	1007,30±1,25 p<0,001	0,05±0,01 p<0,001
Постгеморагічний шок, n=6	1,25±0,16	580,63±82,08 p<0,001	1012,33±2,40 p<0,05	0,85±0,20 p<0,001
Гнійні захворювання, n=7	1,67±0,33	336,20±42,30 p<0,001	1007,00±2,48 p<0,001	0,64±0,13 p<0,001
Перитоніт, n=8	1,31±0,21	504,11±46,13 p<0,001	1007,00±2,71 p<0,01	0,38±0,08 p<0,01
Рак ШКТ з перитонітом, n=6	1,33±0,21	377,67±37,31 p<0,001	1010,00±1,08 p<0,001	0,28±0,03 p<0,001
Цироз печінки, n=6	1,40±0,40	398,16±24,20 p<0,001	1007,00±0,95 p<0,001	0,35±0,12 p<0,05
Шоки різної етіології, n=7	2,50±0,71	773,01±108,37 p<0,001	1008,40±0,81 p<0,001	0,36±0,11 p<0,05
Захворювання серця, n=9	1,60±0,40	329,10±31,08 p<0,001	1007,70±3,64 p<0,01	0,99±0,11 p<0,001
Захворювання головно-го мозку, n=8	1,33±0,33	326,00±83,51 p<0,001	1010,00±0,58 p<0,001	0,34±0,11 p<0,01
Захворювання легень, n=6	0,90±0,10	597,90±109,20 p<0,001	1007,40±1,50 p<0,001	0,58±0,12 p<0,001

теризувався найбільш тяжкою клінічною симптоматикою та абсолютною летальністю.

Аналіз клінічних та лабораторних показників дав змогу виділити критерії розвитку періоду ВО: раптове погіршення стану пацієнтів, розвиток артеріальної гіпертензії, різке зменшення діурезу до рівня олігурії, зниження швидкості клубочкової фільтрації та інтенсивності канальцевої реабсорбції, зростання рівня ретенційної азотемії та протеїнурії (табл.). Період вторинної олігурії розвивався частіше у випадках ГНН ренального типу, особливо з розвитком гострого канальцевого некрозу, при гнійно-запальних захворюваннях, піелонефриті, сечокам'яній хворобі, перитоніті, лептоспірозі. Встановлено, що ВО не розвивалась у випадках преренальної ГНН, яка, за нашими дослідженнями, супроводжувалась мінімальними змінами ниркової паренхіми. Не зафіксовано жодного випадку ВО при ГНН постренальної етіології (за винятком численних випадків при сечокам'яній хворобі), при ГНН внаслідок ішемічного інсульту та раку органів шлунково-кишкового тракту.

Розвиток ВО є наслідком декількох чинників: порушенням водно-електролітного балансу плазми при поліурії, особливо у випадках неадекватної замісної терапії; прогресуючим пошкодженням ниркової паренхіми внаслідок розвитку реперфузійного синдрому та гіперкоагуляції з внутрішньоканальцевим уротромбозом; несприятливим перебігом основного захворювання і роз-

витком поліорганної недостатності, яка спостерігалась у всіх випадках виникнення ВО при ГНН. Найбільш часто спостерігали поєднання ГНН із серцево-судинною, легеневою та печінковою недостатністю.

### Висновки

1. Період поліурії, який за даними літератури вважається перехідним періодом до одужання, у 23-29 % випадків має несприятливий перебіг із розвитком вторинної олігурії внаслідок прогресуючого пошкодження ниркової паренхіми.

2. Критеріями розвитку вторинної олігурії є прогресуюче зменшення діурезу, зростання гіперкреатинінемії та протеїнурії на тлі зниження концентраційної здатності нирок.

3. Розвиток вторинної олігурії є особливо прогностично несприятливим фактором та потребує включення до комплексу лікування гострої ниркової недостатності методів позаниркового очищення крові.

**Перспективи подальших досліджень.** Перспективним є подальше вивчення патогенезу вторинної олігурії для запобігання її виникнення та розробки методів патогенетичного лікування.

### Література

1. Борисов И.А. Почечная недостаточность у лиц пожилого и старческого возраста / И.А. Борисов, В.В. Сура, А.Ю. Денисов // Рос. мед. ж. – 1998. – № 6. – С. 54-57.

2. Гоженко А.І. Клініко-лабораторні особливості ниркової недостатності при лептоспірозі / А.І. Гоженко, О.С. Федорук // Інфекційні хвороби. – 2001. – № 1. – С. 9-14.
3. Колесник М.О. Невідкладні стани в нефрології / М.О. Колесник, І.І. Лапчинська // Лікування та діагностика. – 2001. – № 2. – С. 33-39.
4. Николаев А.Ю. Лечение почечной недостаточности / А.Ю. Николаев, Ю.С. Милованов – М.: МИА; 1999. – 312 с.
5. Galley H.F. Can acute renal failure be prevented / H.F. Galley // J. R. Coll. Surg. Edinb. – 2000. – Vol. 45, № 1. – P. 44-50.
6. Jorres A. Acute kidney failure / A. Jorres, U. Frei // Internist. – 2010. – Vol. 42, № 3. – P. 359-402.

## КЛИНИКО-ЛАБОРАТОРНЫЕ ОСОБЕННОСТИ ПЕРИОДА ВТОРИЧНОЙ ОЛИГУРИИ В ТЕЧЕНИИ ОСТРОЙ ПОЧЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ

*А.С. Федорук, А.И. Гоженко*

**Резюме.** Проанализировано 398 больных с острой почечной недостаточностью (ОПН), разделенных на 20 групп по нозологическому принципу. Выявлено период вторичной олигурии (ВО) в течении ОПН, который наблюдался в разных группах у 23-29 % больных и характеризовался абсолютной летальностью. ВО развивается вследствие прогрессирующего повреждения почечной паренхимы в периоде полиурии, сопровождается ухудшением общего состояния больных, развитием полиорганной недостаточности, увеличением концентрации креатинина в плазме крови и протеинурии на фоне резкого уменьшения диуреза и удельного веса мочи после периода полиурии.

**Ключевые слова:** острая почечная недостаточность, вторичная олигурия, патогенез, диагностика.

## CLINICOLABORATORY PECULIARITIES OF THE PERIOD OF SECONDARY OLIGURIA IN THE DEVELOPMENT OF ACUTE RENAL FAILURE

*O.S. Fedoruk, A.I. Gozhenko*

**Abstract.** 398 patients with acute renal failure (ARF) divided into 20 groups according to the nosological principle has been analyzed. The period of secondary oliguria (SO) was detected in the course of ARF which was noticed in different groups among 23-29 % of the patients characterized by absolute mortality. SO develops as a consequence of progressive injured renal parenchyma during the period of oliguria accompanied by a worsening of the general state of patients due to the development of multiple organ failure, an increase of the concentration of creatinine in the blood plasma and of proteinuria against a background of a sharp reduction of diuresis and urine specific gravity after the period of polyuria.

**Key words:** acute renal failure, secondary oliguria, pathogenesis, diagnosis.

Bukovinian State Medical University (Chernivtsi, Ukraine)  
Institute of Transport Medicine of the MHP (Odessa, Ukraine)

Рецензент – проф. Л.О. Зуб

Buk. Med. Herald. – 2012. – Vol. 16, № 3 (63), part 2. – P. 224-226

Надійшла до редакції 23.08.2012 року

© О.С. Федорук, А.І. Гоженко, 2012

УДК 616.61-002.1-019

*О.С. Федорук, М.С. Степанченко, В.Т. Степан*

## МОДЕЛЮВАННЯ ГОСТРОГО ВТОРИННОГО ПІЄЛОНЕФРИТУ У ЩУРІВ

Буковинський державний медичний університет, м. Чернівці, Україна

**Резюме.** Винайдено новий спосіб експериментального моделювання гострого вторинного пієлонефриту у щурів та проведено оцінку макро-, мікроскопічних та мікробіологічних характеристик моделі в динаміці.

**Ключові слова:** пієлонефрит, моделювання захворювань у щурів.

**Вступ.** Серед усіх захворювань людини за частотою пієлонефрит посідає друге місце після гострих респіраторних захворювань та перше місце серед захворювань нирок [1, 2]. Захворюваність на пієлонефрит, особливо гострий, помітно виросла,

що зв'язано не тільки з покращенням діагностики цього захворювання, але і зі збільшенням вірулентності мікробів, підвищенням їх стійкості до антибіотиків та інших протимікробних засобів [5]. Згідно з патолого-анатомічними даними, пієлонефрит

© О.С. Федорук, М.С. Степанченко, В.Т. Степан, 2012

виявляється до 20 % випадків, а як основна причина смерті – у 2,5 % та 5,6 % всіх розтинів [3, 4], що зумовлює актуальність обраної теми.

**Мета дослідження.** Розробити новий спосіб моделювання гострого вторинного пієлонефриту в щурів за умов неповної обструкції сечовода.

**Матеріал і методи.** Дослідження проводилось експериментально на 75 білих щурах *Rattus Norvegicus*. Для роботи над способом моделювання вторинного пієлонефриту відібрано щурів середнього віку, обох статей, середня маса –  $184,35 \pm 22,87$  г, без ознак хронічної чи гострої патології.

Групи дослідження розподілені так:

1-ша група – 50 щурів – моделювання пієлонефриту запропонованим нами способом та були мортифіковані для забору тканин на 1, 3, 5, 7-й та 10-й день після експерименту по 10 тварин відповідно.

2-га група – 25 щурів (контроль) піддалася подібному алгоритму запропонованого способу, крім уведення культури кишкової палички та були мортифіковані в однакові з першою групою терміни по п'ять щурів відповідно.

Для індукції пієлонефриту обрано культуру *E. coli* O9, оскільки остання посідає перше місце по висіванню (у хворих) та спостерігається при обструктивних формах урогенітальної інфекції. Таким чином, використання кишкової палички серовару O9 є найбільш обґрунтованим.

Верифікація результатів проводилася макроскопічно (цілісність, колір, розмір, наявність абсцесів чи крововиливів), гістологічно та мікробіологічно (якісне та кількісне визначення збудників у біоптатах). Будь-яка макроскопічна ознака кваліфікувалася як позитивна, коли мало місце відхилення від норми. Сума позитивних ознак у кількості дві та більше (2+) становила діагностичний критерій виникнення захворювання.

Моделювання пієлонефриту здійснювали так: тварині внутрішньоочеревинно вводився каліпсол із розрахунку 0,3-0,5 мл/100 г маси тварини. Через 10-15 хв після повного засинання щура проводилася обробка шкіри розчином йоду. Далі проводився косий розріз шкіри в нижній частині живота під кутом  $45^\circ$  до серединної лінії, від проекції сечового міхура косо вверх, довжиною 2,5-3 см. Виводилися петлі кишок у рану, оголювалася нижня третина сечовода та сечовий міхур. У ділянці розгалуження сечоводів в один із них за допомогою інсулінового шприца вводили рідку культуру *E. coli* штаму O9 із розрахунку 0,1 мл/100 г маси тварини, здійснюючи косий прокол та занурюючи в порожнину знизу вверх. Таким чином скорочення м'язових волокон стінки сечовода реалізувало локально додатковий компонент стенозу просвіту. Далі з використанням шовного матеріалу ETHICON Vicryl розміром 2-0 мм на атравматичній голці проводилося прошивання стінки однобічної сторони порожнього сечового міхура та лігувався сечовід на відповідному відрізку, при цьому між сечоводом та сечовим міхуром вставлявся валик діаметром 3-4мм на момент перев'язки, що потім виймався.

Створення неповної обструкції сечовода, що становить основну наукову новизну дослідження, полягає в наступному: лігування сечовода в нижній його третині із стінкою порожнього сечового міхура з відповідного боку не створює обструкції сечовода зразу. Проте, в міру наповнення та розтягнення сечового міхура лігатура натягується та стискає просвіт сечовода, що забезпечує звуження або тимчасове закриття його просвіту. Таким чином, створюється хвилеподібна зміна пропускної здатності сечовода, що відбувається більш-менш ритмічно, адже спорожнення сечового міхура не має соціального компонента в щурів. Такі обставини безумовно впливають на пасаж сечі з ураженої нирки, зменшуючи його, проте не зупиняючи повністю. Виходячи з цього, уведена культура не залишається у місці уведення, а перебуваючи в нижніх відділах сечовидільної системи, веде себе природно, створюючи патологічний процес у тому місці, яке найбільш вразливе за даних умов уродинаміки. Таким чином, запропонована модель забезпечує найбільш фізіологічне відтворення захворювання.

#### **Результати дослідження та їх обговорення.**

На секції тварини першої групи мали макроскопічні ознаки, притаманні пієлонефриту, починаючи з 3-го дня від початку експерименту: уражена нирка збільшена в розмірах від 1,1 до 1,5 раза (за більшим розміром), колір багрянтий, кіркова речовина на розрізі строката, миска розширена від 1,2 до 1,4 раза порівняно зі здоровою ниркою, можливий незначний вміст золотаво-коричневої рідини в мисці, сечовід повнокровний; контрлатеральна нирка та сечовід не змінені. Печінка та селезінка без вірогідних змін.

Тварини другої групи (контроль) не мали значних макроскопічних змін в урогенітальному тракті, за винятком шести щурів (24 %), в яких спостерігалася незначна гіперемія сечовода на боці ураження в ділянці лігатури, починаючи з 5-го дня від індукції моделі. Тому це може розглядатись як помилка експериментатора у вигляді накладання надто тугої лігатури або прошивання стінки сечового міхура на надто великому проміжку. Печінка та селезінка візуально в нормі.

Гострий вторинний пієлонефрит розвивається в 60 % щурів дослідної групи протягом трьох діб від початку експерименту, при цьому макроскопічні ознаки, притаманні гострому пієлонефриту, будуть наявні у 100 % щурів, починаючи із 7-го дня (рис.). Таким чином, можна судити про досить швидкий та раптовий розвиток порушень на органному рівні.

При гістологічному дослідженні у тварин першої групи спостерігалася гіперемія та інфільтрація лейкоцитами миски та ураженої нирки, починаючи з 3-го дня від початку експерименту, до 10-го дня ступінь інфільтрації посилювався. Інтерстиційна тканина набрякла та інфільтрована лейкоцитами (з 7-го дня), каналці в дистрофічному стані (з 7-го дня). Здорові нирка, печінкова тканина та селезінка без змін.

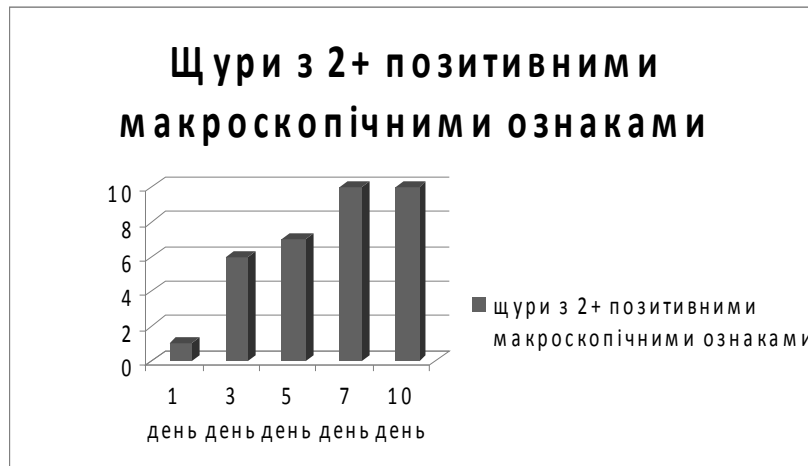


Рис. Схематичне зображення хронометричного виникнення макроскопічних критеріїв пієлонефриту в експериментальних тварин

Таблиця

**Показники мікробного числа та динаміка його зміни в біоптатах ниркових тканин інфікованих білих щурів для експериментальної групи тварин**

3-тя доба	5-та доба	7-ма доба
$2,7 \times 10^5 - 3,5 \times 10^5$	$5,6 \times 10^5 - 7,4 \times 10^5$	$2,6 \times 10^6 - 4,9 \times 10^6$

Тварини групи порівняння не показали вірогідних змін у нирковій, печінковій та селезінковій тканинах.

Із досліджуваних матеріалів – біоптатів ниркової тканини білих щурів контрольної та дослідної груп, загальною кількістю 75 тварин, виділено та ідентифіковано 108 штамів різних родів і видів мікроорганізмів. Серед загальної кількості штамів, виділених з біоптатів культур, 28 (37,3 %) – ідентифіковані як кишкові лактазонегативні палички, 21 (28 %) – звичайні лактазопозитивні ешерихії, 14 (18,7 %) – епідермальні стафілококи, 5 (6,7 %) – протеї, 3 (4 %) – псевдококи, 4 (5,3 %) – штами інших мікроорганізмів.

Отже, характер мікрофлори, її кількісний і видовий склад був різним серед експериментальних груп тварин з урахуванням їхньої автогенної мікрофлори до початку дослідів і в процесі зниження реактивності тварин під час експерименту.

З ниркових біоптатів інфікованих білих щурів виділяли бактерії, що відносилися до різних груп (за методом Грама) мікроорганізмів. Більшість виділених культур були грамнегативними паличкоподібними мікроорганізмами.

Отримані результати дослідів з визначення мікробного числа біоптатів ниркових тканин інфікованих білих щурів, за показником кількості КУО на відповідних твердих живильних середовищах, та динаміка в часі забору біоптатів для експериментальної групи тварин наведені в табл.

Аналіз даних, наведених у табл., свідчить про швидке розмноження патогенної мікрофлори в нирковій тканині з тенденцією до параболічної кривої у зростанні.

### Висновки

1. Вперше розроблено модель гострого вторинного пієлонефриту в експерименті за умов створення неповної обструкції сечовода, що має ряд вагомих переваг над іншими відомими в літературі моделями та дозволяє викликати ізольоване захворювання.

2. Розроблена нами експериментальна модель вторинного пієлонефриту повністю відповідає клінічній, що підтверджено макро-, мікроскопічними та мікробіологічними методами досліджень, а також максимально наближена до умов розвитку захворювання у хворого.

3. Визначено хронометричні зміни досліджуваних макро-, мікроскопічних та мікробіологічних ознак гострого вторинного пієлонефриту, що дає можливість краще розуміти перебіг процесу.

**Перспективи подальших досліджень.** Перспективним є розробка нових методів моделювання гострих запальних захворювань нирок та паранефральної клітковини з метою розробки етіологічних та патогенетичних підходів до лікування.

### Література

- Herrera G.A. Renal Diseases / G.A. Herrera, J.C. Jennette, J.L. Olson // *Heptinstall's Pathology of the Kidney*. 2 (6th ed.). – Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2007. – Vol. 19. – P. 853-910.
- Weiss M. Pyelonephritis and other infections, reflux nephropathy, hydronephrosis, and nephrolithiasis / M. Weiss, J.C. Jennette, J.L. Olson // *Heptinstall's Pathology of the Kidney*. 2 (6th ed.). – Philadelphia:

- Lippincott Williams & Wilkins, 2007. – Vol. 22. – P. 991-1082.
3. Fang L.S.T. Approach to the Patient with Nephrolithiasis / L.S.T. Fang, A.H. Goroll, A.G. Mulley // Primary care medicine: office evaluation and management of the adult patient (6th ed.). – Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2009. – Vol 135. – P. 962-967.
  4. Gupta K. International Clinical Practice Guidelines for the Treatment of Acute Uncomplicated Cystitis and Pyelonephritis in Women: A 2010 Update by the Infectious Diseases Society of America and the European Society for Microbiology and Infectious Disease / K. Gupta, T.M. Hooton, K.G. Naber // Clinical Infectious Diseases. – 2011. – № 52 (5). – P. 103-120.
  5. Cabellon M.C.L. Urinary Tract Infections / M.C.L. Cabellon, R. Starlin // The Washington Manual: Infectious Diseases Subspecialty Consult (1st ed.). – Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2005. – Vol. 8. – P. 95-108.

## МОДЕЛИРОВАНИЕ ОСТРОГО ВТОРИЧНОГО ПИЕЛОНЕФРИТА У КРЫС

*А.С. Федорук, М.С. Степанченко, В.Т. Степан*

**Резюме.** Изобретен новый способ моделирования острого вторичного пиелонефрита у крыс и проведена оценка макро-, микроскопических и микробиологических характеристик модели в динамике.

**Ключевые слова:** пиелонефрит, моделирование болезней у крыс.

## ACUTE SECONDARY PYELONEPHRITIS MODELING IN RATS

*O.S. Fedoruk, M.S. Stepanchenko, V.T. Stepan*

**Abstract.** A new method for acute experimental secondary pyelonephritis modeling in rats has been designed and an evaluation of the macro- microscopic and microbiologic characteristics of the animal model in the dynamics has been carried out.

**Key words:** pyelonephritis, rat model disease.

Bukovinian State Medical University (Chernivtsi, Ukraine)

Рецензент – проф. С.С. Дейнека

Buk. Med. Herald. – 2012. – Vol. 16, № 3 (63), part 2. – P. 226-229

Надійшла до редакції 22.08.2012 року

© О.С. Федорук, М.С. Степанченко, В.Т. Степан, 2012

УДК 616.61-085.254

*Н.Д. Філіпець*

## СТАН НИРКОВИХ ПРОЦЕСІВ ПРИ АКТИВАЦІЇ АДЕНОЗИНТРИФОСФАТ-ЧУТЛИВИХ КАЛІЄВИХ КАНАЛІВ ФЛОКАЛІНОМ ЗА УМОВ ФОРМУВАННЯ СУЛЕМОВОЇ НЕФРОПАТІЇ

Буковинський державний медичний університет, м. Чернівці, Україна

**Резюме.** Встановлено, що флокалін за умов формування сулемової нефропатії покращує процеси клубочково-канальцевого балансу, спричинює діуретичний, натрійуретичний, антипротеїнуричний ефекти.

**Ключові слова:** калієві канали, флокалін, сулемова нефропатія.

**Вступ.** Підґрунтям клінічної ефективності фармакотерапії є застосування препаратів, здатних підтримувати механізми авторегуляції кровотоку та безпосередньо захищати клітини за розвитку патофізіологічного процесу. Такі, власне біологічні, властивості притаманні класу модуляторів іонних каналів, які знижують внутрішньоклітинний вміст іонів кальцію [9]. Насправді, підвищення концентрації іонів кальцію зумовлює вазоконстрикцію, порушення оксидативних процесів, пригнічення тканинного дихання, призво-

дить до апоптозу клітин чи некрозу. Від кальцієвого перевантаження захищають активатори аденозинтрифосфатзалежних калієвих каналів (K<sub>ATP</sub>-каналів), до яких відноситься флокалін [4]. Отримані відомості про високу спазмолітичну активність, вазодилаторні ефекти, наявність декількох механізмів кардіопротекції [3, 4] свідчать про багатогранність дії препарату та актуальність продовження досліджень фармакологічних можливостей нового відкривача калієвих каналів.

© Н.Д. Філіпець, 2012

Зважаючи на залежність ниркових процесів від інтегративного функціонування калієвих каналів судин, клітин юкстагломерулярного апарату, каналців і збірних трубочок [7, 8], нами вивчено ренальні ефекти флокаліну за умов гіпергідратації організму білих щурів. Виходячи з того, що препарат посилює діурез, чинить натрійуретичну дію, активує клубочкову фільтрацію, впливає на кислоторегульовальну функцію нирок [5, 6] становить інтерес питання дії флокаліну на тлі експериментальної нефропатії.

**Мета дослідження.** Вивчити стан ниркових процесів після фармакологічної активації  $K_{ATP}$ -залежних калієвих каналів у щурів із сулемовою нефропатією та з'ясувати терапевтичні можливості флокаліну за умов розвитку тубуло-інтерстиційної дезінтеграції.

**Матеріал і методи.** Досліди проведені на 18 білих щурах масою 0,15-0,17 кг, яких утримували на гіпонатрієвому режимі харчування. Сулему вводили одноразово внутрішньоочеревинно в дозі 5 мг/кг маси тіла [2]. Дві години по тому групі щурів із нефропатією зондом внутрішньошлунково вводили флокалін у дозі 5 мг/кг на 1 % слизу крохмалю в об'ємі 5 мл/кг маси тіла. Через 30 хв здійснювали водне навантаження внутрішньошлунковим уведенням водогінної води (50 мл/кг) та поміщали в індивідуальні обмінні клітки для збору сечі впродовж 2 год. Евтаназію тварин проводили під нембуталовим наркозом (1 % розчин етаміналу натрію, 20 мг/кг), дотримуючись положення "Європейської конвенції по захисту хребетних тварин, яких використовують в експериментальних та інших наукових цілях" (Страсбург, 1986). У сечі та плазмі крові визначали вміст іонів натрію за методом фотометрії полум'я на ФПЛ-1. Концентрацію креатиніну в сечі – за методом Фоліна, у плазмі крові – за методом Попера в модифікації Мерзона [1]. Білок у сечі визначали за реакцією із сульфосаліциловою кислотою. Показники визначали за загально-визнаними формулами. Статистичну обробку проводили за допомогою комп'ютерної програми "Statgraphics". Вірогідність визначали за t-критерієм Стьюдента.

**Результати дослідження та їх обговорення.** Отримані експериментальні дані про дослідження функціонального стану нирок на моделі токсичної нефропатії свідчать про розвиток патологічного процесу (табл). Так, початковий період формування ниркової недостатності характеризувався зниженням діурезу та екскреції іонів натрію, розвитком ретенційної азотемії зі зростанням концентрації креатиніну в плазмі крові. Збільшувалася концентрація білка в сечі та виникала протеїнурія. Спостерігалось зниження натрієвої реабсорбції в дистальних каналцях нирок.

Уведення флокаліну через 2 год після моделювання сулемової нефропатії призводило до підвищення діурезу та натрійурезу. Регуляторна участь мембранних  $K_{ATP}$ -каналів відображається в усуненні активації вазоконстрикторних впливів

за розвитку токсичної нефропатії, зумовлює збільшення швидкості клубочкової фільтрації та зниження плазматичного вмісту креатиніну. Активація ниркового кровотоку та мембраностабілізуювальний ефект флокаліну [3] змінюють проникність пор клубочкової мембрани, що перешкоджає проникненню макромолекул у мезангіальний простір. Концентрація білка в сечі зменшувалась у чотири рази, показники екскреції білка досягали контрольних значень. Про коригувальні властивості флокаліну свідчить також зростання транс-тубулярного транспорту іонів натрію переважно у проксимальних каналцях нирок.

### Висновок

Вплив флокаліну за умов розвитку сулемової нефропатії характеризується підвищенням швидкості клубочкової фільтрації та каналцевої реабсорбції, відновленням стану клубочкового фільтра, підвищенням діурезу, натрійурезу та антипротеїнуричним ефектом, що свідчить про ренопротекторну спроможність препарату.

**Перспективи подальших досліджень.** Проведення досліджень змін біохімічних показників метаболізму в тканинах нирок під впливом флокаліну за умов сулемової нефропатії.

### Література

1. Берхин Е.Б. Методы экспериментального исследования почек и водно-солевого обмена / Е.Б. Берхин, Ю.И. Иванов. – Барнаул: Алтайское книжн. изд-во, 1972. – 199 с.
2. Вплив препарату GA-40 на поліуричній стадії сулемової нефропатії / Т.М. Бойчук, Ю.Є. Роговий, В.В. Білоокий, О.В. Злотар // Одес. мед. ж. – 2011. – № 4. – С. 4-7.
3. Зміни метаболізму в міокарді при ішемії-реперфузії та активації аденозинтрифосфатчутливих калієвих каналів / Р.Б. Струтинський, А.В. Коцюруба, О.П. Нещерет [та ін.] // Фізіол. ж. – 2012. – Т. 58, № 1. – С. 13-26.
4. Організація промислового виготовлення препарату Флокалін – нового вітчизняного міотропного спазмолітика і кардіопротектора / О.О. Мойбенко, Р.Б. Струтинський, Л.М. Ягупольський [та ін.] // Наука та інновації. – 2009. – Т. 5, № 1. – С. 80-84.
5. Філіпець Н.Д. Дослідження ренальної активності нового фторвмісного активатора аденозинтрифосфатчутливих калієвих каналів / Н.Д. Філіпець // Бук. мед. вісник. – 2012. – Т. 16, № 1. – С. 144-147.
6. Філіпець Н.Д. Вплив різних доз активатора калієвих каналів флокаліну на функціональний стан нирок за умов збільшення об'єму позаклітинної рідини / Н.Д. Філіпець // Клін. та експерим. патол. – 2012. – Т. XI, № 1. – С. 154-157.
7. Potassium channels: molecular defects, diseases and therapeutic opportunities / C. Shieh, M. Colghan, J. Sullivan [et al.] // Pharm Rew. – 2000. – Vol. 52, № 4. – P. 557-594.

8. Role of vascular potassium channels in the regulation of renal hemodynamics / C.M. Sorensen, T.H. Braunstein, N.-H. Holstein-Rathlou [et al.] // *Am. J. Physiol. Renal Physiol.* – 2012. – № 302 (5). – P. 505-518.
9. Tabassum N. Ion channels and their modulation / N. Tabassum, A. Feroz // *J. of Applied Pharmaceutical Science.* – 2011. – № 01 (01). – P. 20-25.

### СОСТОЯНИЕ ПОЧЕЧНЫХ ПРОЦЕССОВ ПРИ АКТИВАЦИИ АДЕНОЗИНТРИФОСФАТ-ЧУВСТВИТЕЛЬНЫХ КАЛИЕВЫХ КАНАЛОВ ФЛОКАЛИНОМ ПРИ ФОРМИРОВАНИИ СУЛЕМОВОЙ НЕФРОПАТИИ

*Н.Д. Филипец*

**Резюме.** Установлено, что флокалин при формировании сулемовой нефропатии улучшает процессы клубочково-канальцевого баланса, проявляет диуретический, натрийуретический, антипротеинурический эффекты.

**Ключевые слова:** калиевые каналы, флокалин, сулемовая нефропатия.

### THE STATE OF RENAL PROCESSES AFTER AN ACTIVATION OF ADENOSINE TRIPHOSPHATE SENSITIVE POTASSIUM CHANNELS BY FLOCALIN UNDER THE CONDITIONS OF THE FORMATION OF SUBLIMATE NEPHROPATHY

*N.D. Filipets'*

**Abstract.** It has been established that under the conditions of sublimite nephropathy flocalin improves the processes of the glomerulo-tubular balance, induces diuretic, natriuretic, antiproteinuric effects.

**Key words:** potassium channels, flocalin, sublimite nephropathy.

Bukovinian State Medical University (Chernivtsi, Ukraine)

Рецензент – проф. І.І. Заморський

*Buk. Med. Herald.* – 2012. – Vol. 16, № 3 (63), part 2. – P. 229-231

Надійшла до редакції 14.06.2012 року

© Н.Д. Філіпец, 2012

УДК 616-005.4:615.217

*Н.А. Цубанова, С.Ю. Штриголь*

### ЗАХИСНА ДІЯ СПІРОЦИКЛІЧНОГО ПОХІДНОГО ОКСИНДОЛУ В УМОВАХ ЕТИЛЕНГЛІКОЛОВОЇ НЕФРОПАТІЇ

Національний фармацевтичний університет, м. Харків, Україна

**Резюме.** На моделі етиленгліколової нефропатії в мишей доведено нефропротекторні властивості спіроциклического похідного оксидолу в дозі 5 мг/кг, що пе-

ревищує активність препаратів порівняння мексидолу в дозі 100 мг/кг та віта-мелатоніну в дозі 5 мг/кг.

**Ключові слова:** спіроциклическе похідне оксидолу, етиленгліколь, нефропротекторний ефект.

**Вступ.** Невідкладні стани з життєво небезпечним ураженням нирок найчастіше виникають при дії токсичного фактора на весь організм. За цих умов функція нирок спрямована на елімінацію токсичних продуктів екзо- або ендogenous походження, може стати вирішальним фактором для збереження життя пацієнта [6]. Одним із найтяжчих станів ураження нирок є гостра ниркова недостатність (ГНН), яка характеризується різким зниженням їх видільної функції із швидко наростаючою азотемією та значними водно-сольовими порушеннями. Індукована токсинами ГНН реєструється в кожного десятого хворого, що потребують термінового гемодіалізу [7]. Серед відомих нефротоксинів одне з перших місць

посідають промислові речовини, з яких найнебезпечнішими є органічні розчинники (етиленгліколь та ін.) [2]. Вищезазначене зумовлює актуальність пошуку лікарських засобів, що виявляють захисну дію на нирки в умовах інтоксикацій.

**Мета дослідження.** Вивчити захисний вплив на нирки в умовах гострої етиленгліколової інтоксикації нової сполуки, структурного аналогу мелатоніну – 4,3'-спіро[(2-аміно-3-ціано-4,5-дигідропірано[3,2-с]хромен-5-он)-5-метил-2'-оксидолу], у подальшому сполуки 77, синтезованої к.ф.н. Редькіним Р.Г. та проф. Шемчуком Л.А., для якої в попередніх дослідженнях встановлено значну нефропротекторну активність при ішемічному ураженні нирок [6].

© Н.А. Цубанова, С.Ю. Штриголь, 2012

**Матеріал і методи.** Дослідження нефропротекторної дії сполуки 77 проводили на мишах масою 18-25 г на моделі ГНН, яку відтворювали підшкірним уведенням мишам етиленгліколю в дозі 10 мг/кг, досліджували виживаність тварин протягом п'яти днів [4]. Тварини були розподілені на чотири групи: 1) контрольна патологія (n=8); 2) миші з ГНН, які одержували сполуку 77 у дозі 5 мг/кг (n=8); 3) миші з ГНН, яким вводили препарат порівняння мексидол у дозі 100 мг/кг (n=8); 4) миші з ГНН, які одержували препарат порівняння віта-мелатонін у дозі 5 мг/кг (n=8). Мексидол був обраний препаратом порівняння як відомий метаболічний засіб, здатний відновлювати енергетичний обмін та виявляти значну захисну дію на клітини [1]. Конденсована гетероциклічна сполука 77 за ядром молекули – 4Н-пірано [3,2-с]хромен - є структурним аналогом мелатоніну [5], що зумовило вибір віта-мелатоніну як другого препарату порівняння. Досліджувану сполуку та препарати порівняння вводили в шлунок протягом трьох діб, востаннє за 40 хв до моделювання патології. Статистичну обробку результатів проводили за допомогою кутового перетворення Фішера.

#### Результати дослідження та їх обговорення.

Уведення етиленгліколю викликає фатальне ураження нирок із 100 % летальністю за перші 12 год (табл.). Токсичний механізм дії етиленгліколю розділяють на дві фази: у першу чергу виявляється токсична дія на центральну нервову систему із пригніченням дихання; у другій фазі етиленгліколь викликає набряк судинних стінок та їх некроз, відбувається зниження функції гемоглобіну, пов'язаної із переносом кисню. Порушується обмін речовин із накопиченням недоокиснених продуктів. Далі етиленгліколь окиснюється до оксалатної кислоти та її солей, які накопичуються в нирках, мозку та інших органах, що призводить до

порушення їхніх функцій, посиленого розпаду білків та глибоких змін обміну вуглеводів.

Вживаність тварин на моделі етиленглікової інтоксикації є інтегральним критерієм нефропротекторного ефекту. Сполука 77 вже з перших 12 год гострої патології вірогідно знижує показник летальності, на момент закінчення експерименту (5-та доба спостережень) зафіксовано найвищу виживаність – 50 %. Захисна дія нової сполуки може бути пов'язана в першу чергу з антиоксидантним ефектом, що важливо в умовах активації процесів окиснення, індукованого етиленгліколем. Також реалізація протекторної дії сполуки 77, ймовірно, пов'язана із її метаболічними властивостями: підвищенням вмісту АТФ, цитратсинтази, сукцинатдегідрогенази, піруватдегідрогенази, тобто активацією енергетичної функції мітохондрій та стабілізацією клітинних мембран, що було встановлено в попередніх дослідженнях.

При використанні референс-препаратів мексидолу та віта-мелатоніну захисна дія виявлялася неоднаково. На тлі уведення мексидолу показник летальності на момент закінчення експерименту становив 62,5%, на тлі віта-мелатоніну – 75 %, ці показники вірогідно перевищували дані групи контрольної патології, але суттєво поступалися ефективності сполуки 77. Протекторна дія мексидолу зумовлена його антиоксидантною та мембранопротекторною дією. Цей препарат викликає посилення компенсаторної активації гліколізу та зменшує пригнічення окисних процесів у циклі Кребса, що й зумовлює стабілізацію клітинних мембран [1]. Для препаратів на основі мелатоніну також характерна антиоксидантна та мембранопротекторна дія [3], але за умов ГНН вона поступається активності мексидолу в 1,5 раза та сполуки 77 у 2 рази.

#### Таблиця

Летальність мишей за умов гострої етиленглікової ниркової недостатності (n=8)

Група	1-ша доба		2-га доба	3-тя доба	4-га доба	5-га доба
	0-12 год	12-24 год				
Контрольна патологія	7/8 (87,5 %)	8/8 (100 %)	8/8 (100 %)	8/8 (100 %)	8/8 (100 %)	8/8 (100 %)
ГНН + сполука 77, 5 мг/кг	2/8 (25 %)*	3/8 (37,5 %)*	4/8 (50 %)*	4/8 (50 %)*	4/8 (50 %)*	4/8 (50 %)*
ГНН + мексидол, 100 мг/кг	3/8 (37,5 %)*	4/8 (50 %)*	5/8 (62,5 %)*	5/8 (62,5 %)*	5/8 (62,5 %)*	5/8 (62,5 %)*
ГНН + віта - мелатонін, 5 мг/кг	3/8 (37,5 %)*	4/8 (50 %)*	5/8 (62,5 %)*	2/8 (75 %)*	2/8 (75 %)*	2/8 (75 %)*

Примітка. У числівнику-кількість мишей, що загинули, у знаменнику - загальна кількість у групі, у дужках - % загиблих; \* вірогідні відмінності з контролем (p<0,05 за кутовим перетворенням Фішера); ГНН – гостра ниркова недостатність



**Висновок**

Сполука 77 виявляє виразну нефропротекторну активність в умовах гострої етиленгліколевої нефропатії, перевищуючи за ефективністю препарати порівняння мексидол та віта-мелатонін, що згодом може знайти застосування у лікуванні токсичного ураження нирок.

**Перспективи подальших досліджень.** Продовження доклінічного вивчення сполуки 77 з метою створення нового препарату з нефропротекторною дією.

**Література**

1. Воронина Т.М. Мексидол. Основные нейрорепродуктивные эффекты и механизм действия / Т.М. Воронина // Мед. вестник. – 2009. – № 6 (475) – С. 2-3.
2. Клінічний випадок масового отруєння сурогатом алкоголю (монометилловий ефір етиленгліколю) / О.В. Іваненко, В.М. Падалка, С.М. Недашківський [та ін.]: тези доповідей Міжнар. фарм. конгресу «Ліки та життя», К., 21-24 лютого 2006 р. – К., 2006. – С. 78.
3. Компендиум 2009 – лекарственные препараты / Под ред. В.Н. Коваленко, А.П. Викторова. – К.: МОРИОН, 2009. – С. 11575-1576.
4. Методи експериментального ураження нирок для фармакологічних досліджень: [метод. рекомендації] / [С.Ю. Штриголь, В.М. Лісовий, І.А. Зупанець та ін.]. – Х.: НФаУ, 2009. – 48 с.
5. Синтез 4,3'-спіро-[(2-аміно-4,5-дигідропірано [3,2-с]хромен-5-он)-2'-оксіндолів] та їх антикоагулянтна активність / Р.Г. Редькін, Л.А. Шемчук, В.П. Черних [та ін.] // Ж. орган. та фар мац. хімії. – 2008. – Т.6, вип. 2 (22). – С. 24-29.
6. Цубанова Н.А. Нефропротекторні властивості спіроциклического похідного оксіндолу на моделі ішемічної гострої ниркової недостатності / Н.А. Цубанова, С.Ю. Штриголь // Фармаком. – № 3, 2011. – С. 65-69.
7. Bellomo R. Intensity of continuous renal-replacement therapy in critically ill patients / R. Bellomo, A. Cass, L. Cole [et al.] // The New England J. of Medicine. – 2009. – Vol. 361 (17). – P. 1627-1638.
8. Palevsky P.M. Intensity of renal support in critically ill patients with acute kidney injury / P.M. Palevsky, J.H. Zhang, T.Z. O'Connor [et al.] // The New England J. of Medicine. – 2008. – № 359 (1). – P. 7-20.

## ЗАЩИТНОЕ ДЕЙСТВИЕ СПИРОЦИКЛИЧЕСКОГО ПРОИЗВОДНОГО ОКСИНДОЛА В УСЛОВИЯХ ЭТИЛЕНГЛИКОЛЕВОЙ НЕФРОПАТИИ

*Н.А. Цубанова, С.Ю. Штриголь*

**Резюме.** На модели этиленгликолевой нефропатии у мышей доказаны нефропротекторные свойства спироциклического производного оксіндола в дозе 5 мг/кг. Установлено, что активность нового соединения превышает такую у препаратов сравнения мексидола в дозе 100 мг/кг и віта-мелатонина в дозе 5 мг/кг.

**Ключевые слова:** спироциклическое производное оксіндола, этиленгликоль, нефропротекция.

## PROTECTIVE EFFECT OF SPIROCYCLIC OXINDOLE DERIVATIVE IN THE CONDITIONS OF ETHYLENEGLYCOLIC NEPHROPATHY MODEL

*N.A. Tsubanova, S.Yu. Shtrygol'*

**Abstract.** The nephroprotective properties of the spirocyclic derivative of oxindole corroborated in a dose of 5 mg/kg on an ethylene glycol animal model of nephropathy, exceeding the activity of preparations of comparison with Mexidol in a dose of 100 mg/kg and Vita-melatonin in a dose of 5 mg/kg.

**Key words:** spirocyclic oxindole derivatives, ethylene glycol, nephroprotection.

National University of Pharmacy (Kharkiv, Ukraine)

Рецензент – проф. І.І. Заморський

Buk. Med. Herald. – 2012. – Vol. 16, № 3 (63), part 2. – P. 231-233

Надійшла до редакції 03.07.2012 року

УДК 616.6:615.03

І.С. Чекман

**НАНОТЕХНОЛОГІЇ, НАНОФАРМАКОЛОГІЯ, ЗАСТОСУВАННЯ  
НАНОПРЕПАРАТІВ В УРОЛОГІЇ**

Національний медичний університет ім. О.О. Богомольця, м. Київ, Україна

**Резюме.** Узагальнені дані літератури та результати проведених досліджень, що торкаються застосування нанотехнологій та нанопрепаратів для лікування урологічних захворювань різного генезу.

**Ключові слова:** нанотехнології, наномедицина, нанофармакологія, нирки.

**Вступ.** Наноматеріали закладені в підвалинах наносвіту, торкаючись практично всіх галузей наукових досліджень нанонауки і нанотехнологій, дивовижним чином пронизують усе довкола людини, включаючи структури живого і неживого довкілля [1, 2]. У медичній практиці застосовують нанопрепарати: порошок нанодисперсного кремнезему – силікс, мазь – наносрібла для лікування інфекційних дерматитів, капсули – нанозаліза для лікування анемії, ліпін – препарат ліпосом при токсикозах [3]. Розвиток нових технологій та методів дослідження природних об'єктів зумовили прийти до висновку, що обмінні процеси в живих клітинах відбуваються за наномеханізмами, а структура природних частинок і систем є нанорозмірна.

**Мета дослідження.** Проаналізувати дані досліджень, що торкаються нанотехнологій та нанофармакології у функції нирок та застосування нанопрепаратів для лікування урологічних захворювань різного генезу.

**Матеріал і методи.** Матеріалами дослідження були синтезовані наночастинки металів: срібло, мідь, залізо. Методи: фармакологічні, мікробіологічні, статистичні.

**Результати дослідження та їх обговорення.** Дослідження фізичних, хімічних, фізико-хімічних, фармакологічних, біохімічних механізмів взаємодії наночастинок із біологічними об'єктами допоможе не тільки з'ясувати їх позитивний чи негативний вплив на біоструктури та навколишній світ, а й сприятиме пошуку ефективних і безпечних нанопрепаратів для застосування в медичній практиці. Результати проведених досліджень дозволяють виділити основні принципи будови та функціонування природних технологій різного рівня організації. Багато біологічних структур (мембрана, стінка капіляра), фізіологічно-активні речовини (ацетилхолін, адреналін, норадреналін), вітаміни, амінокислоти мають нанорозміри, що зумовлює їх високу біохімічну та фармакологічну активність, властивість регулювати обмін речовин в організмі людини. Завдяки наноструктурам у біологічних матеріалах реалізується природний принцип високої ефективності та мінімальних витрат енергії завдяки наявних у живих структурах природних нанотехнологій, які необхідно детальніше дослідити [4].

Проведеними дослідженнями встановлено, що розроблена за оригінальною технологією суспензія нанодисперсного кремнезему зменшує токсичність протитуберкульозних препаратів (ізоніазид, рифампіцин), а також етилового спирту. Синтезовані за оригінальними методами наночастинки металів (срібло, мідь, цинк) проявляють виражену протимікробну активність, а нанозалізо – протіанемічну дію. Нанозалізо розміром 30 нм має незначну токсичність. Наносрібло і наномідь після закінчення до клінічних досліджень будуть рекомендовані для лікування інфекційних захворювань сечовидільних органів, а нанозалізо – анемії різного генезу [3]. Одним із напрямків терапії урологічних захворювань є застосування наночастинок (ліпосоми, фулерени, дендримери) для цільової доставки ліків до органів сечостатевої системи [5, 6].

**Висновок**

Суспензія нанодисперсного кремнезему виявляє антитоксичну дію, а наносрібло, наномідь – виражену протимікробну активність.

**Перспективи подальших досліджень.** Застосування нанотехнологій для лікування різних захворювань матиме важливе медичне і соціальне значення. Встановлення значення природних наноструктурованих систем та наномеханізмів у фізіологічних, біохімічних, імунологічних та генетичних процесах організму потребують глибшого розуміння природних законів функціонування живих систем. Здатність відтворювати біологічні форми з нанорозмірною точністю знайде застосування у тканинній інженерії, адресній доставці лікарських засобів, засобів візуалізації та діагностики різних захворювань, у тому числі урологічних.

**Література**

1. Мовчан Б.А. Электронно-лучевая гибридная нанотехнология осаждения неорганических материалов в вакууме / Б.А. Мовчан // Актуал. пробл. современ. материаловедения. – К.: Изд. Академперіодика, 2008. – Т. 1. – С. 227-247.
2. Нанонаука і нанотехнології: технічний, медичний та соціальний аспекти / Б.Є. Патон, В.Ф. Москаленко, І.С. Чекман [та ін.] // Вісн. НАН України. – 2009. – № 6. – С. 18-26.
3. Чекман І.С. Нанофармакологія / І.С. Чекман. – К.: Задруга, 2011. – 424 с.

4. Чекман І.С. Природні наноструктури та наномеханізми / І.С. Чекман, П.В. Симонов. – К.: За друга, 2012. – 104 с.
5. Jin S. Nanotechnology in urology / S. Jin, V. Labhassetwar // Urol. Clin. North Am. – 2009. – Vol. 36, № 2. – P. 179-188.
6. Sharma A.K. An examination of regenerative medicine-based strategies for the urinary bladder / A.K. Sharma // Regen. Med. – 2011. – Vol. 6, № 5. – P. 583-598.

## НАНОТЕХНОЛОГИИ, НАНОФАРМАКОЛОГИЯ, ПРИМЕНЕНИЕ НАНОПРЕПАРАТОВ В УРОЛОГИИ

*И.С. Чекман*

**Резюме.** Обобщены данные литературы и результаты проведенных исследований, касающиеся применения нанотехнологий и нанопрепаратов для лечения урологических болезней различного генеза.

**Ключевые слова:** нанотехнологии, наномедицина, нанофармакология, почки.

## NANOTECHNOLOGIES, NANOPHARMACOLOGY, THE APPLICATION OF NANODRUGS IN UROLOGY

*I.S. Chekman*

**Abstract.** The bibliographical findings and the results of researches carried out by the author, pertaining to the use of nanotechnologies and nanopreparations for the treatment of urological diseases of diverse genesis, have been generalized.

**Key words:** nanotechnology, nanomedicine, nanopharmacology, kidneys.

A.A. Bohomolets National Medical University (Kyiv, Ukraine)

Рецензент – проф. І.І. Заморський

Buk. Med. Herald. – 2012. – Vol. 16, № 3 (63), part 2. – P. 234-235

Надійшла до редакції 27.08.2012 року

© І.С. Чекман, 2012

УДК 612.26+612.234+612.284

*Л.М. Шафран, Н.А. Самохіна*

## ДОСЛІДЖЕННЯ НЕФРОПРОТЕКТОРНОЇ ДІЇ ЧОРНИЦІ ПРИ ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНИХ МЕТАЛОНЕФРОПАТІЯХ

ДП Український НДІ медицини транспорту МОЗ України, м. Одеса

**Резюме.** Проведені експериментальні дослідження щодо впливу важких металів, зокрема солей свинцю та кадмію, на активність антиоксидантної системи нирок, а також досліджено нефропротекторні властивості поліфенольного комплексу чорниці. Виявлено позитивний ефект даного препарату, який характеризується стиму-

люванням системи антиоксидантного захисту, активацією ферментів глутатіонантисексидантної системи (ГАОС), а також підвищенням рівнів елімінації важких металів з організму.

**Ключові слова:** нирки, важкі метали, поліфенольний комплекс чорниці, захист.

**Вступ.** Погіршення екологічного стану в країні за останні роки призвело до постійного зростання забрудненості природного довкілля, що в ряді регіонів досягає критичного рівня. Це особливо стосується промислових районів, навколо яких рівень важких металів (ВМ) у ґрунті та природних водах перевищує допустимі норми [1].

Важкі метали є високотоксичними факторами антропогенного та природного походження, які за своїми фізико-хімічними, біологічними, кумулятивними властивостями проявляють різного роду та генезу негативний вплив на організм, зокрема, проявляють токсичну дію на нирки. Серед ВМ найбільш вираженою нефротоксичною дією володіють

свинець та кадмій, що зв'язано з їх здатністю депонуватись у паренхіматозних органах, особливо в кірковій речовині нирок та повільно виводитись з організму. За умови надходження навіть у відносно малих дозах і концентраціях вони призводять до розвитку в організмі людини суттєвих функціональних та патологічних змін, які інтегрально називаються *металонефропатіями* (МНП). У результаті розвиваються не тільки гостра та хронічна ниркові недостатності, але й тісно пов'язані з функціями нирок нервово-психічна, серцево-судинна і травна патологія [2].

Широке розповсюдження цього виду патології і тенденція до зростання його значущості

© Л.М. Шафран, Н.А. Самохіна, 2012

пов'язана, перш за все, зі специфічною роллю нирок у накопиченні, метаболізмі та виведенні ВМ з організму, особливостями структури і поліфункціональністю сечовивідної системи [3].

На сьогодні існує достатньо велика кількість фармакологічних препаратів, харчових біологічно-активних добавок рослинного і мінерального походження, які застосовують з метою підвищення активності процесів виведення ВМ з організму, зменшення проявів їх токсичного впливу та зміцнення загальнобіологічної резистентності організму [4]. Широке застосування в клінічній практиці знайшли поліфенольні комплекси, до складу яких входять мікроелементи, амінокислоти, вітаміни, що регулюють антиоксидантний баланс. Проте поліфенольні комплекси на основі чорниці (поширеної в нашій країні і доступної рослини) у системі профілактики та лікування МНП до теперішнього часу не застосовувалися.

**Мета дослідження.** Експериментальне моделювання на лабораторних тваринах дії важких металів та поліфенольного комплексу на основі чорниці на нирки, вивчення нефропротекторної дії останнього на організм та механізмів антиоксидантного захисту.

**Матеріал і методи.** Дослідження проводилися на щурах-самцях масою 250-300 г, яким

впродовж чотирьох тижнів внутрішньошлунково вводили солі ВМ (ацетат свинцю, хлорид кадмію) у дозі 1/20 від  $DL_{50}$ , а також отримували харчову добавку поліфенолів чорниці з питною водою щоденно в дозі 0,48 мг/кг маси тіла. Тварини були розподілені на шість груп: 1-а гр. – контрольна, 2-а гр. – свинцева, 3-а гр. – кадмієва, 4-а гр. – чорниця, 5-а гр. – свинець + чорниця, 6-а гр. – кадмій + чорниця. Вміст ВМ (Pb, Cd), а також есенціальних (Zn, Cu) у нирках лабораторних тварин визначали атомно-емісійним методом із дуговою атомізацією на атомно-емісійному спектрометрі Емас-200 ДСС [5]. У гомогенатах (10 %) тканин нирок, виготовлених на сахарозному буфері, визначали рівень малонового альдегіду (МА) як показника інтенсивності пероксидації ліпідів (ПОЛ), стан глутатіонантиоксидантної системи (ГАОС) – глутатіонпероксидази (ГП), глутатіонредуктази (ГР) та глюкозо-6-фосфатдегідрогенази (Г-6-ФДГ). Активність ферментів у тканинах перераховували за кількістю білка за методом Лоурі-Фоліна. Статистичну обробку проводили методами варіаційного та кореляційного аналізу.

**Результати дослідження та їх обговорення.**

Метали, що накопичуються в клітинах нирок, призводять до змін їх основних функцій, які в першу

Таблиця

Вміст важких металів у нирках дослідних тварин

Метали, мг/кг	Експериментальні групи					
	Контроль (n=10)	Pb (n=10)	Cd (n=10)	Чорниця (n=10)	Pb+чорниця (n=10)	Cd+чорниця (n=10)
$Pb(CH_3COO)_2$	0,037±0,001	0,365±0,001*	0,039±0,001	0,037±0,001	0,301±0,006**	0,034±0,001
$CdCl_2$	0,100±0,001	0,026±0,001	0,810±0,016*	0,041±0,001	0,038±0,001	0,655±0,014***

Примітка. \*/ зміни вірогідні по відношенню до контролю, ( $p < 0,05$ ); \*\*/ зміни вірогідні по відношенню до групи, з свинцевою інтоксикацією ( $p < 0,05$ ); \*\*\*/ зміни вірогідні по відношенню до групи з кадмієвою інтоксикацією, ( $p < 0,05$ )

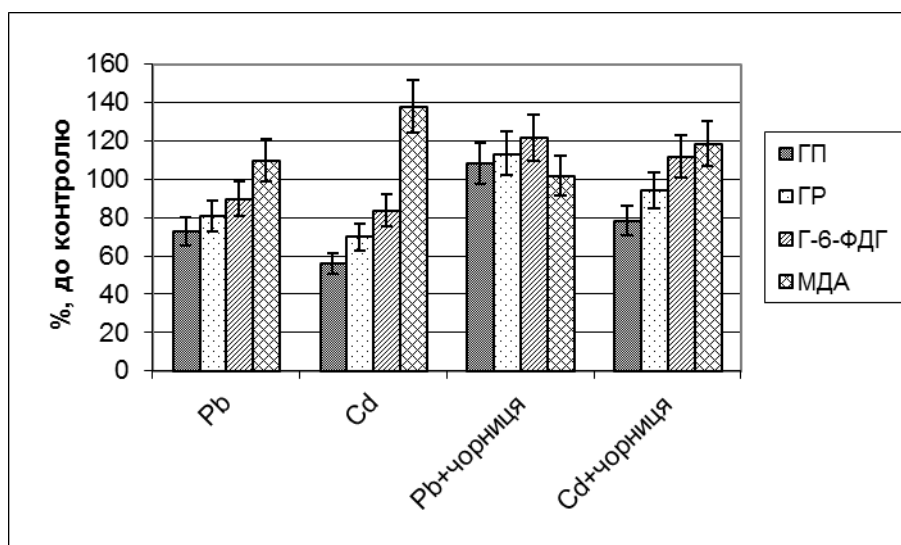


Рис. Вплив важких металів на вміст малонового альдегіду та активність ферментів глутатіонантиоксидантної системи в тканинах нирок (у % по відношенню до контролю)

чергу проходять на клітинному рівні. Тому моніторинг вмісту ксенобіотиків у нирках дослідних тварин (табл.) виявився важливим прогностичним показником виведення ВМ із організму.

У нирках тварин, експонованих свинцем, відмічалось вірогідне підвищення вмісту Pb практично до 10 разів по відношенню до контрольної групи. У групі тварин, що на тлі інтоксикації свинцем одержували поліфенольний комплекс чорниці, вміст металу в нирках мав виражену тенденцію до зниження (на 17,3 %) по відношенню до щурів, експонованих свинцем.

При експозиції тварин хлоридом кадмію вміст даного металу збільшився більше 8 разів по відношенню до контролю. При одночасному введенні Cd з чорницею спостерігалось зниження вмісту кадмію на 19,3 % по відношенню до групи, експонованих тільки кадмієм. У нирках дослідних щурів на тлі виведення ВМ вміст есенціальних металів не змінювався. Слід звернути увагу на той факт, що вірогідне зниження вмісту кадмію по відношенню до контролю на 59 % спостерігалось також у групі тварин, що отримували тільки концентрат чорниці. Отримані дані свідчать про мобілізацію ВМ у разі застосування препарату чорниці навіть у інтактних тварин.

Оскільки в патогенезі металонефропатії важлива роль на клітинному рівні належить розвитку оксидативного стресу з посиленням процесів ПОЛ і порушенні прооксидантно-антиоксидантного балансу організму, виявлення таких зрушень може мати діагностичне і прогностичне значення, а також служити чутливими біомаркерами ефективності застосування лікувально-профілактичних засобів. Оксидативний стрес характеризується трьома основними ознаками: генеруванням активних форм кисню (або вільних радикалів), пероксидацією ліпідів та обов'язковим одночасним пригніченням систем антиоксидантного захисту. Серед останніх провідну роль відіграють ферменти системи ГАОС, рівні активності яких корелюють зі станом патологічних змін та адаптаційних резервів дослідженої системи.

Як видно з наведених на рис. даних, у тканинах нирок тварин, експонованих металами, спостерігались активація ПОЛ більш ніж на 10,2-38,3 % та інгібування активностей ферментів ГАОС на 27,1-44,5 % по відношенню до контролю. У нирках щурів, які отримували харчову добавку чорниці на тлі експозиції кадмієм, відмічена стабілізація показників ПОЛ та активація ферментів ГАОС (зниження МА на 19,6 %, підвищення активності ГП на 22,4,

ГР – на 24,3 і Г-6-ФДГ – на 27,8 %) порівняно з групою тварин, експонованих тільки кадмієм. Подібні дані отримані у тварин у відповідь на харчову добавку чорниці за умови експозиції свинцем (активація ГП на 35,2 %, ГР – на 32,4 %, а також стабілізація ПОЛ).

### Висновки

1. Результати проведених експериментальних досліджень щодо застосування харчового концентрату поліфенолів чорниці в терапевтичних дозах показали позитивний ефект дії даного препарату при експонуванні лабораторних тварин важкими металами, що призводило до зростання їх елімінації.

2. Позитивний ефект даного препарату характеризується стимулюванням системи антиоксидантного захисту, зокрема, активацією ферментів глутатіонантиоксидантної системи.

3. Препарат може бути застосовано для профілактики і лікування металонефропатій.

**Перспективи подальших досліджень.** Розробка рекомендацій щодо застосування препарату поліфенольного комплексу чорниці для профілактики і лікування металонефропатій.

### Література

1. Черниченко І.О. До питання оцінки стану забруднення атмосферного повітря і його безпеки для населення / І.О. Черниченко, Я.В. Першегуба, О.М. Литвиненко // Довкілля та здоров'я. – 2009. – № 3 (50). – С. 19-23.
2. Гоженко А.И. Патогенез токсических нефропатий / А.И. Гоженко // Актуал. пробл. трансп. мед. – 2006. – № 2 (4). – С. 9-13.
3. Аксенова М.Е. Тяжелые металлы: механизмы нефротоксичности (Обзор литературы) // Нефрология и диализ. – 2000. – Т. 2, № 1-2. – С. 56-58.
4. Нефротоксическое действие свинца, кадмия и его торможение комплексом биопротекторов / Е.П. Киреева, Б.А. Кацнельсон, Т.Д. Дегтярева [и др.] // Токсикол. вестник. – 2009. – № 3. – С. 26-32
5. Большой Д.В. Модификация метода непламенного атомно-абсорбционного определения ртути / Д.В. Большой, Е.Г. Пыхтеева // Качество и безопасность. Вопросы методологии и метрологии химического анализа: материалы научно-практической конференции. 16-19 ноября 2004 года, Одесса. – Одесса, 2004. – С. 56-58.

## ИССЛЕДОВАНИЕ НЕФРОПРОТЕКТОРНОГО ДЕЙСТВИЯ ЧЕРНИКИ ПРИ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫХ МЕТАЛЛОНЕФРОПАТИЯХ

*Л.М. Шафран, Н.А. Самохина*

**Резюме.** Проведены экспериментальные исследования влияния тяжелых металлов, в частности, солей кадмия и свинца, на активность антиоксидантной системы почек, а также изучены нефропротекторные свойства полифенольного комплекса черники. Выявлен позитивный эффект препарата, который характеризуется стимулированием

системы антиоксидантной защиты, активацией ферментов ГАОС, а также ростом уровней элиминации тяжелых металлов из организма.

**Ключевые слова:** почки, тяжелые металлы, полифенольный комплекс черники, защитное действие.

## A STUDY OF THE NEPHROPROTECTIVE EFFECT OF BILBERIES IN EXPERIMENTAL METALLONEFROPATHIES

*L.M. Shafran, N.A. Samokhina*

**Abstract.** Experimental studies of the effect of heavy metals, in particular, the salts of cadmium and lead, on the activity of the antioxidant system of the kidneys have been carried out and also the nephroprotective properties of the polyphenol complex of blueberries has been investigated. A positive effect of the drug in question characterized by a stimulation of the antioxidant defense system, an activation of the enzymes of the glutathione antioxidant system (GAOS) as well as increased levels of the elimination of heavy metals from the body.

**Key words:** kidneys, heavy metals, polyphenol complex of blueberries, protective effect.

Ukrainian Research Institute of Transport Medicine (Odesa, Ukraine)

Рецензент – доц. Н.Д. Філіпець

Buk. Med. Herald. – 2012. – Vol. 16, № 3 (63), part 2. – P. 235-238

Надійшла до редакції 09.08.2012 року

© Л.М. Шафран, Н.А. Самохіна, 2012

УДК 6.16.61-008.64:612.017.2:616.15

*В.Г. Шинкарьук, І.І. Заморський, М.А. Повар*

## СТАН КИСЛОТНОРЕГУЛЮВАЛЬНОЇ ФУНКЦІЇ НИРОК ПРИ ГЛІЦЕРОЛІВІЙ ГОСТРІЙ НИРКОВІЙ НЕДОСТАТНОСТІ ЗА РІЗНИХ УМОВ ОСВІТЛЕННЯ НА ТЛІ УВЕДЕННЯ ГОРМОНУ ШИШКОПОДІБНОЇ ЗАЛОЗИ МЕЛАТОНІНУ

Буковинський державний медичний університет, м. Чернівці, Україна

**Резюме.** В експерименті на білих нелінійних щурах встановлені особливості впливу гормону шишкоподібної залози мелатоніну на перебіг гліцеролової моделі гострої ниркової недостатності за різних умов освітлення. Показано, що мелатонін частково покращує кислотнорегулювальну функцію нирок при гострій нирко-

вій недостатності особливо за умов постійного освітлення, стимулюючи амоніогенез та екскрецію іонів водню.

**Ключові слова:** гостра ниркова недостатність, рабдоміоліз, мелатонін, фотоперіод, кислотнорегулювальна функція.

**Вступ.** На частку гострої ниркової недостатності (ГНН) у результаті рабдоміолізу припадає більше 40 % смертності [3]. Рабдоміоліз – руйнування поперечно-посмугової тканини, може виникати внаслідок багатьох причин (різні травми внаслідок стихійних лих, тромбоз судин, емболія, сепсис, лікарські препарати, отрути тощо). Основним пошкоджувальним чинником при рабдоміолізі вважають масивне надходження в тканини і органи гему, гемопротеїнів з кров'яного руслу. Накопичення в клітинах вільного гему – прооксиданта – призводить до активації процесів вільнорадикального окиснення, і, як наслідок, до розвитку оксидативного стресу. Тому в лікуванні ГНН знайшли своє місце антиоксиданти, препарати, що здатні значно знижувати активність вільнорадикального окиснення. Зокрема, антиоксидант мелатонін — нейрогормон шишкоподібної залози, епіфіза мозку хребетних тварин і людини [1, 6]. Мелатонін зв'язує при перекисному окис-

ненні ліпідів найбільш токсичні гідроксильні радикали, пероксинітрил, оксид азоту, синглетний кисень. Гормон добре розчиняється у воді [11], ліпідах [9], завдяки чому легко проникає через плазматичні та ядерні мембрани клітин, а також через судинно-тканинні бар'єри, у тому числі і гематоенцефалічний [2, 8]. Крім того, він вільно проникає в клітину, маючи ампліфільні властивості. Такі властивості мелатоніну роблять його універсальним і ефективним антиоксидантом [5, 10].

Зважаючи на сутність основних механізмів кислотнорегулювальної функції, яка демонструє тісний зв'язок з іонорегулювальною та екскреторною, та встановлені нами раніше різного ступеня порушення двох останніх залежно від того, при якому світловому режимі розвивалася ГНН [6], очікуваною була різниця між експериментальними групами тварин за ступенем порушення здатності нирок секретувати та екскретувати іони

© В.Г. Шинкарьук, І.І. Заморський, М.А. Повар, 2012

водню. Адже порушення кислотнорегулювальної функції та розвиток видільного негазового ацидозу, як важлива ланка патогенезу ГНН, може відбуватися як за рахунок гальмування процесу клубочкової фільтрації, так і за рахунок порушення функції проксимального та дистального відділів нефрону. Для встановлення ролі шишкоподібної залози в цих процесах проведено аналіз показників кислотнорегулювальної функції нирок при розвитку ГНН за різних режимів освітлення, які впливають на активність шишкоподібної залози, та уведенні гормону мелатоніну.

**Мета дослідження.** Встановити характер впливу мелатоніну та різних умов освітлення на кислотнорегулювальну функцію нирок у щурів при гліцероловій моделі гострої ниркової недостатності.

**Матеріал і методи.** Експерименти проведені на 96 білих нелінійних щурах-самцях масою 170-190 г. Різні умови освітлення створювали за допомогою постійної темряви і постійного освітлення впродовж семи діб [5]. Гостру ниркову недостатність моделювали за допомогою внутрішньом'язового уведення 50 % розчину гліцеролу в дозі 8 мг/кг маси тіла [7]. Мелатонін вводили у дозі 3 мг/кг маси впродовж чотирьох днів. Всіх тварин розподілено на чотири групи по 24 щури в кожній. Всі чотири групи тварин утримувалися за різних умов освітлення: звичайне освітлення, постійна темрява, постійне світло. Після семи діб моделювання різних умов освітлення (звичайне освітлення, постійна темрява, постійне світло) ми провели на 8-му добу евтаназію тварин першої групи шляхом декапітації під легким ефірним наркозом, дотримуючись положення "Європейської конвенції по захисту хребетних тварин, яких використовують в експериментальних та інших наукових цілях" (Страсбург, 1986). Другій групі тварин на 7-му добу ми змодельовали гліцеролову гостру ниркову недостатність і на 8-му

добу провели евтаназію. Третій групі тварин на 7-му добу було змодельовано гостру ниркову недостатність, і через чотири дні провели евтаназію. Четвертій групі тварин після моделювання гострої ниркової недостатності на 7-му добу почали вводити мелатонін протягом чотирьох днів, після чого провели евтаназію. Всім тваринам за годину до евтаназії проводили водне навантаження. У тварин забирали кров, з якої отримували плазму для дослідження вмісту іонів натрію, калію плазми. Також забирали сечу для визначення в ній вмісту іонів калію, натрію, білка, аміаку, титрованих кислот, діурезу, креатиніну. Вірогідність різниці показників визначали з використанням критерію Стьюдента за допомогою програми "Excel-7".

**Результати дослідження та їх обговорення.** Отримані результати показали, що, на 1-шу добу ГНН, яка розвивалася за умов звичайного освітлення, виникало порушення кислотнорегулювальної функції нирок. Зокрема, вірогідно меншою за показник контролю була концентрація іонів водню в сечі (табл. 1) за рахунок зменшення на екскреції кислот, що титруються, та екскреції іонів водню. Характерним для 1-ї доби ГНН, яка розвивалася за умов звичайного освітлення, було також вірогідне збільшення стандартизованого за швидкістю клубочкової фільтрації значення екскреції аміаку при статистично адинамічному показникові його екскреції, хоча за абсолютним значенням останнього прослідковувалася тенденція до його зменшення.

На 5-ту добу розвитку гліцеролової ГНН (табл. 2) дефіцит концентрації іонів водню в сечі зберігався на попередньому рівні і становив 5 % щодо показників контрольних тварин. Екскреція кислот, що титруються на даному етапі спостереження, була вірогідно меншою за контрольне значення у 2 рази, а стандартизований показник за швидкістю клубочкової фільтрації – на 57 %

Таблиця 1

**Показники кислотнорегулювальної функції нирок при розвитку гострої ниркової недостатності в умовах звичайного освітлення ( $\bar{x} \pm Sx$ ,  $n=8$ )**

Показник	Контроль	ГНН 1-ша доба	ГНН 5-та доба
Концентрація іонів водню в сечі, мкмоль/л	0,830±0,002	0,790±0,005*	0,790±0,004*
Екскреція кислот, що титруються, мкмоль/2 год /100 г	137,68±12,86	91,06±15,57*	68,67±4,62*
Екскреція кислот, що титруються, нмоль/100 мкл КФ	21,71±1,79	28,11±3,33	17,92±1,16^
Екскреція іонів водню, нмоль/2 год / 100 г	3,49±0,25	1,91±0,21*	2,61±0,16* ^
Екскреція іонів водню, нмоль/100 мкл КФ	0,54±0,02	0,61±0,05	0,68±0,04*
Екскреція аміаку, мкмоль/2 год / 100 г	190,83±29,27	122,88±20,40	92,85±5,85*
Екскреція аміаку, нмоль/100 мкл КФ	30,13±4,69	37,91±3,47*	24,44±1,98^
Амонійний коефіцієнт, од.	1,36±0,11	1,38±0,06	1,35±0,05

Примітка. \* – вірогідність різниці порівняно з контролем, ^ – вірогідність різниці порівняно з нелікованими тваринами на 5-ту добу спостереження. ГНН – гостра ниркова недостатність, КФ – клубочковий фільтрат

Таблиця 2

**Кислотнорегулювальна функція нирок у щурів із гострою нирковою недостатністю, які утримувалися в умовах звичайного освітлення та отримували мелатонін ( $x \pm Sx$ ,  $n=8$ )**

Показник	Контроль	ГНН 5-та доба	ГНН 5-та доба + Мелатонін
Концентрація іонів водню в сечі, мкмоль/л	0,830±0,002	0,790±0,004*	0,820±0,003 <sup>^</sup>
Екскреція кислот, що титруються, мкмоль/2 год / 100 г	137,68±12,86	68,67±4,62*	17,81±3,18* <sup>^</sup>
Екскреція кислот, що титруються, нмоль/100 мкл КФ	21,71±1,79	17,92±1,16	3,15±0,32* <sup>^</sup>
Екскреція іонів водню, нмоль/2 год / 100 г	3,49±0,25	2,61±0,16*	2,96±0,37
Екскреція іонів водню, нмоль/100 мкл КФ	0,54±0,02	0,68±0,04*	0,53±0,02 <sup>^</sup>
Екскреція аміаку, мкмоль/2 год / 100 г	190,83±29,27	92,85±5,85*	61,12±8,49* <sup>^</sup>
Екскреція аміаку, нмоль/100 мкл КФ	30,13±4,69	24,44±1,98	10,15±0,52* <sup>^</sup>
Амонійний коефіцієнт, од.	1,36±0,11	1,35±0,05	3,62±0,25* <sup>^</sup>

Примітка. Умовні позначення такі ж, як і в таблиці 1

Таблиця 3

**Показники кислотнорегулювальної функції нирок при розвитку гострої ниркової недостатності в умовах постійної темряви ( $x \pm Sx$ ,  $n=8$ )**

Показник	Контроль	ГНН 1-ша доба	ГНН 5-та доба
Концентрація іонів водню в сечі, мкмоль/л	0,830±0,001	0,800±0,003*	0,820±0,003* <sup>^</sup>
Екскреція кислот, що титруються, мкмоль/2 год / 100 г	102,75±9,41	110,82±31,40	73,37±4,80*
Екскреція кислот, що титруються, нмоль/100 мкл КФ	17,78±1,25	28,04±2,11*	19,23±1,99 <sup>^</sup>
Екскреція іонів водню, нмоль/2 год / 100 г	3,47±0,23	2,13±0,55*	2,95±0,28
Екскреція іонів водню, нмоль/100 мкл КФ	0,59±0,02	0,55±0,04	0,75±0,07* <sup>^</sup>
Екскреція аміаку, мкмоль/2 год / 100 г	174,25±21,31	130,78±34,53	122,96±8,77*
Екскреція аміаку, нмоль/100 мкл КФ	30,23±3,89	33,80±3,42*	32,31±3,99
Амонійний коефіцієнт, од.	1,68±0,15	1,22±0,12*	1,67±0,06 <sup>^</sup>

Примітка. Умовні позначення такі ж, як і в таблиці 1

порівняно з абсолютним значенням, яке реєстрували на 1-у добу експерименту. Екскреція іонів водню при цьому дещо зросла по відношенню до 1-ї доби спостереження, проте залишалася нижчою за показник контролю на 34 %. Разом з тим, стандартизована величина екскреції іонів водню за швидкістю клубочкової фільтрації вірогідно переважала контрольну на 26 %. На цьому етапі розвитку гліцеролової ГНН екскреція аміаку була меншою за показник контролю у 2,1 раза, стандартизована за швидкістю клубочкової фільтрації – на 55 % порівняно з показником, який реєстрували на 1-шу добу експерименту, та в 3 рази порівняно з контролем. Порівняння показників кислотнорегулювальної функції нирок на 1-шу та 5-ту доби розвитку гліцеролової ГНН в умовах звичайного освітлення засвідчило, що прогресування порушення кислотнорегулювальної функції нирок виявлялося за зменшенням стандартизова-

них за швидкістю клубочкової фільтрації показників екскреції кислот, що титруються, та аміаку при одночасному покращанні процесу екскреції іонів водню.

Застосування мелатоніну з коригувальною метою сприяло тому, що концентрація іонів водню в сечі на 5-ту добу розвитку ГНН на 4 % більша, ніж без такої корекції, і вірогідно не відрізнялася від показника контрольних тварин (табл. 2). Екскреція кислот, що титруються, за таких умов менша, ніж у нелікованих тварин у 3,9 раза, стандартизована за швидкістю клубочкової фільтрації – у 5,7 раза, а порівняно з контролем – у 7,7 та 6,9 раза відповідно. При цьому екскреція іонів водню не змінювалася, водночас цей показник, стандартизований за швидкістю клубочкової фільтрації, був вірогідно меншим на 28 % за показник нелікованих тварин та не відрізнявся від контролю.



Таблиця 4

**Кислотнорегулювальна функція нирок у щурів із гострою нирковою недостатністю, які утримувалися в умовах постійної темряви та отримували мелатонін ( $\bar{x} \pm Sx$ ,  $n=8$ )**

Показник	Контроль	ГНН 5-та доба	ГНН 5-та доба + Мелатонін
Концентрація іонів водню в сечі, мкмоль/л	0,830±0,001	0,820±0,003	0,820±0,004*
Екскреція кислот, що титруються, мкмоль/2 год / 100 г	102,75±9,41	73,37±4,80*	30,27±1,73* ^
Екскреція кислот, що титруються, нмоль/100 мкл КФ	17,78±1,25	19,23±1,99	3,81±0,30** ^
Екскреція іонів водню, нмоль/2 год / 100 г	3,47±0,23	2,95±0,28	4,33±0,29^
Екскреція іонів водню, нмоль/100 мкл КФ	0,59±0,02	0,75±0,07*	0,53±0,02^
Екскреція аміаку, мкмоль/2 год / 100 г	174,25±21,31	122,96±8,77*	70,27±5,69* ^
Екскреція аміаку, нмоль/100 мкл КФ	30,23±3,89	32,31±3,99	8,66±0,30* ^
Амонійний коефіцієнт, од.	1,68±0,15	1,67±0,06	2,34±0,19* ^

Примітка. Умовні позначення такі ж, як і в таблиці 1

Таблиця 5

**Показники кислотнорегулювальної функції нирок при розвитку гострої ниркової недостатності в умовах постійного освітлення ( $\bar{x} \pm Sx$ ,  $n=8$ )**

Показник	Контроль	ГНН 1-ша доба	ГНН 5-та доба
Концентрація іонів водню в сечі, мкмоль/л	0,830±0,002	0,780±0,003*	0,750±0,020*
Екскреція кислот, що титруються, мкмоль/2 год / 100 г	108,75±9,41	103,59±8,60	59,57±7,40* ^
Екскреція кислот, що титруються, нмоль/100 мкл КФ	19,19±2,22	28,82±2,71*	19,20±1,68^
Екскреція іонів водню, нмоль/2 год / 100 г	3,38±0,16	2,31±0,28*	2,35±0,28*
Екскреція іонів водню, нмоль/100 мкл КФ	0,73±0,02	0,62±0,03*	0,75±0,02^
Екскреція аміаку, мкмоль/2 год / 100 г	124,80±15,72	130,63±14,93	71,28±8,75* ^
Екскреція аміаку, нмоль/100 мкл КФ	26,91±3,20	35,92±2,96*	22,95±2,31^
Амонійний коефіцієнт, од.	1,42±0,08	1,27±0,09	1,23±0,15

Примітка. Умовні позначення такі ж, як і в таблиці 1

При застосуванні мелатоніну не зазнав покращання і показник екскреції аміаку. На 5-ту добу спостереження за розвитком ГНН у лікованих тварин він зменшився порівняно з показником нелікованих на 52 % та проти контролю – у 3,1 раза. Слід зазначити, що стандартизована за швидкістю клубочкової фільтрації екскреція аміаку також була на тлі мелатоніну суттєво меншою, зокрема на 58 % порівняно з показником нелікованих тварин на 5-ту добу розвитку ГНН та в 3 рази порівняно з контрольним значенням. Амонійний коефіцієнт при застосуванні мелатоніну був у 2,7 рази більший, ніж у нелікованих та контрольних тварин. Останнє було доказом часткового протекторного впливу екзогенного мелатоніну, що проявлялося зростанням ролі амоніогенезу в кислотнорегулювальній функції нирок.

За умов постійної темряви розвиток гліцеролової ГНН в умовах постійної темряви також

викликав порушення кислотнорегулювальної функції нирок, результати дослідження якої подані в табл. 3. Екскреція кислот, що титруються, за даних умов на 1-шу добу експерименту в цілому не змінилася, а стандартизована за швидкістю клубочкової фільтрації зросла на 58 %. Хоча екскреція іонів водню зменшилася на 63 %, але стандартизована за швидкістю клубочкової фільтрації достовірно не змінилася. При цьому екскреція кислот, стандартизована за швидкістю клубочкової фільтрації, зросла на 12 %. Амонійний коефіцієнт у тварин даної групи дослідження став на 38 % меншим.

На 5-ту добу експерименту екскреція кислот, що титруються, зменшилася на 51 % порівняно з показником 1-ї доби спостереження та була на 40 % меншою за контрольне значення. Стандартизована екскреція кислот, що титруються, за швидкістю клубочкової фільтрації на 5-ту добу ГНН в

Таблиця 6

**Кислоторегулювальна функція нирок у щурів із гострою нирковою недостатністю, які утримувалися в умовах постійного освітлення та отримували мелатонін ( $x \pm Sx$ ,  $n=8$ )**

Показник	Контроль	ГНН 5-та доба	ГНН 5-та доба + Мелатонін
Концентрація іонів водню в сечі, мкмоль/л	0,830±0,002	0,750±0,020*	0,840±0,002^
Екскреція кислот, що титруються, мкмоль/2 год / 100 г	108,75±9,41	59,57±7,40*	21,05±1,30* ^
Екскреція кислот, що титруються, нмоль/100 мкл КФ	19,19±2,22	19,20±1,68	3,84±0,22* ^
Екскреція іонів водню, нмоль/2 год / 100 г	3,38±0,16	2,35±0,28*	3,06±0,21^
Екскреція іонів водню, нмоль/100 мкл КФ	0,73±0,02	0,75±0,02	0,55±0,02* ^
Екскреція аміаку, мкмоль/2 год / 100 г	124,80±15,72	71,28±8,75*	48,31±3,61* ^
Екскреція аміаку, нмоль/100 мкл КФ	26,91±3,20	22,95±2,31	8,73±0,50 * ^
Амонійний коефіцієнт, од.	1,42±0,08	1,23±0,15	2,29±0,10* ^

Примітка. Умовні позначення такі ж, як і в таблиці 1

умовах постійної темряви стала вірогідно меншою порівняно з показником 1-ї доби на 46%. Екскреція іонів водню на даному етапі спостереження дещо зросла і вірогідно не відрізнялася від контрольного показника, а стандартизована за швидкістю клубочкової фільтрації стала більшою, ніж на 1-шу добу експерименту та відносно контролю. При порівнянні абсолютних значень, отриманих на 1-шу та 5-ту доби експерименту, вірогідно змінювалися лише концентрація іонів водню в сечі, стандартизована за швидкістю клубочкової фільтрації екскреція кислот, що титруються, та іонів водню, а також амонійний коефіцієнт.

Застосування мелатоніну у тварин із ГНН, яких утримували при постійній темряві, також не виявило абсолютного коригувального впливу, про що свідчили показники, представлені в табл. 4. При цьому концентрація іонів водню в сечі тварин була аналогічною до такої в нелікованих і вірогідно меншою за показник контролю. Екскреція кислот, що титруються, зазнала суттєвого зменшення щодо показника нелікованих тварин. Аналогічна закономірність прослідковувалася за стандартизованою за швидкістю клубочкової фільтрації екскрецією кислот. Абсолютне значення цього показника при застосуванні мелатоніну стало меншим, ніж у нелікованих тварин та за показників контролю. Водночас, екскреція іонів водню завдяки застосуванню мелатоніну зросла на 47 % і була аналогічною показнику тварин без модельної патології.

Незважаючи на уведення мелатоніну, екскреція аміаку, в тому числі стандартизована за швидкістю клубочкової фільтрації, стала меншою. Значення амонійного коефіцієнта при цьому було більшим, ніж у нелікованих щурів, що свідчило про зростання частки даного механізму в кислотнорегулювальній функції нирок за умов неефективності інших.

Результати дослідження кислотнорегулювальної функції нирок у щурів з гліцероловою

ГНН, яких утримували впродовж усього експерименту при постійному освітленні, аналогічно з попередніми демонстрували суттєве порушення функціонального стану нирок (табл. 5). При цьому на 1-шу добу експерименту зменшилась екскреція іонів водню. Разом з тим, величина екскреції кислот, що титруються, вірогідно не змінилася, а стандартизована за швидкістю клубочкової фільтрації зросла разом із екскрецією аміаку.

На 5-ту добу розвитку ГНН в умовах постійного освітлення концентрація іонів водню в сечі та їх екскреція залишалися зниженими порівняно з контролем. Знижений на 1-шу добу експерименту стандартизований за швидкістю клубочкової фільтрації показник екскреції іонів водню на цьому етапі розвитку ГНН зріс на 21 % і вірогідно не відрізнявся від величини контрольних тварин. Водночас екскреція кислот, що титруються, зменшилася порівняно з вихідним показником на 45 %, а стандартизована за швидкістю клубочкової фільтрації – на 50 % та не відрізнялася від контрольного значення.

При цьому екскреція аміаку стала меншою на 43 % відносно контролю та на 45 % відносно 1-ї доби експерименту.

Застосування мелатоніну не дало очікуваних позитивних результатів за умов постійного освітлення, адже не всі показники змінювалися в позитивному напрямку (табл. 5). Так, концентрація іонів водню в сечі на 5-ту добу ГНН при застосуванні екзогенного мелатоніну була більшою, ніж у нелікованих тварин. Екскреція кислот, що титруються, при цьому ще більше зросла. Очевидно, більша, ніж без корекції, концентрація іонів водню в сечі була результатом кращої екскреції іонів водню. Даний показник переважав аналогічний у нелікованих щурів на 30 %, стандартизований за швидкістю клубочкової фільтрації був на 33 % меншим за показник контролю та на 36 % – за показник нелікованих тварин. Екскреція аміаку, у

тому числі стандартизована за швидкістю клубочкової фільтрації, була суттєво меншою, ніж у нелікованих, відповідно на 48 та 163 %, а порівняно з контрольними — у 2,6 та 3,1 раза. За зазначених умов амонійний коефіцієнт був на 86 % більший, ніж у нелікованих щурів, та на 61 % за показник контрольних.

#### Висновки

1. Незалежно від режиму освітлення розвиток гліцеролової гострої ниркової недостатності супроводжується порушенням кислоторегулювальної функції, основними проявами якого є зниження концентрації іонів водню у сечі, екскреції кислот, іонів водню та аміаку.

2. Ступінь порушень кислоторегулювальної функції нирок є найбільшим при розвитку гострої ниркової недостатності в умовах звичайного освітлення, що підтверджується суттєвим поглибленням виявлених розладів до 5-ї доби спостереження.

3. Застосування мелатоніну лише частково покращує кислоторегулювальну функцію нирок, що найкраще проявляється при розвитку гострої ниркової недостатності в умовах постійного освітлення і реалізується шляхом стимуляції амоніогенезу та екскреції іонів водню.

#### Література

1. Алпатов А.М. Циркадный осциллятор / А.М. Алпатов // Хронобиология и хрономедицина / Под ред. Ф.И. Комарова, С.И. Рапопорта. – М.: Триада-Х, 2000. – С. 65-81.
2. Некоторые особенности синхронизации физиологических функций / В.А. Батурич, Т.Н. Джандарова, Т.А. Пахомова [и др.] // Вестн. Ставроп. гос. ун-та. – 1997. – № 12. – С. 122-127.
3. Вандер А. Физиология почек: Пер. с англ. / А. Вандер. – СПб.: Питер, 2000. – 256 с.
4. Галичий В.Д. Субциркадианные ритмы как инструмент оценки и прогнозирования состояния организма / В.Д. Галичий // Авиакосм. и экол. мед. – 2000. – Т. 36, № 6. – С. 3-12.
5. Заморський І.І. Фотоперіодичний компонент механізмів адаптації до гострої гіпоксії: автореф. дис. на здобуття наук. ступ. докт. мед. наук / Інститут фізіології ім. Богомольця. – К., 2000. – 35 с.
6. Is melatonin circadian rhythm a physiological feature associated with healthy longevity? A study of long-living subjects and their progeny / P. Cugini, Y. Touitou, A. Bogdan [et al.] // Chronobiol. Int. – 2001. – Vol. 18, № 1. – P. 99-107.
7. Role of hypoxia in the pathogenesis of renal disease / K.U. Eckardt, C. Rosenberger, J.S. Jurgensen [et al.] // Blood Purif. – 2003. – № 21 [3]. – P. 253-257.
8. Green C.B. Ontogeny of circadian and light regulation of melatonin release in *Xenopus laevis* embryos / C.B. Green // Develop. Brain Res. – 1999. – Vol. 117, № 1. – P. 109-116.
9. Hasegawa M. Modulation of rhythmic melatonin synthesis in *Xenopus* retinal photoreceptors by cyclic AMP / M. Hasegawa // Brain Res. – 1999. – Vol. 824, № 2. – P. 161-167.
10. Menaker M. Circadian rhythms. Circadian photoreception / M. Menaker // Science. – 2003. – № 5604. – P. 213-214.
11. Melatonin ameliorates oxidative stress, inflammation, proteinuria, and progression of renal damage in rats with renal mass reduction / Y. Quiroz, A. Ferrebuz, F. Romero [et al.] // Am. J. Physiol. Renal. Physiol. – 2008. – Vol. 294, № 2. – P. 336-44.

### СОСТОЯНИЕ КИСЛОТНОРЕГУЛИРУЮЩЕЙ ФУНКЦИИ ПОЧЕК ПРИ ГЛИЦЕРОЛОВОЙ ОСТРОЙ ПОЧЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ В РАЗНЫХ УСЛОВИЯХ ОСВЕЩЕНИЯ НА ФОНЕ ВВЕДЕНИЯ ГОРМОНА ШИШКОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ МЕЛАТОНИНА

*В.Г. Шинкарьук, И.И. Заморский, М.А. Повар*

**Резюме.** В эксперименте на белых нелинейных крысах установлены особенности влияния гормона шишковидной железы мелатонина на течение глицероловой острой почечной недостаточности при разных условиях освещения. Показано, что мелатонин частично улучшает кислоторегулирующую функцию почек при острой почечной недостаточности особенно в условиях постоянного освещения, стимулируя аммоніогенез и экскрецию ионов водорода.

**Ключевые слова:** острая почечная недостаточность, рабдомиолиз, мелатонин, фотопериод, кислоторегулирующая функция.

### THE STATE OF THE ACID-REGULATING RENAL FUNCTION IN CASE OF GLYCEROL-INDUCED ACUTE RENAL INSUFFICIENCY UNDER VARYING LIGHTING CONDITIONS AGAINST A BACKGROUND OF ADMINISTERING THE HORMONE OF THE PINEAL GLAND – MELATONIN

*V.H. Shynkariuk, I.I. Zamorskii, M.A. Povar*

**Abstract.** The specific characteristics of the effect of the hormone of the pineal gland – melatonin on the progress of a glycerol-induced model of acute renal failure under varying conditions of lighting have been established in an experiment

on albino nonlinear rats. It has been demonstrated that melatonin improves partially the acid-regulating function of the kidneys in acute renal insufficiency, particularly, under the conditions of permanent lighting, stimulating ammoniogenesis and ion excretion.

**Key words:** acute renal failure, rhabdomyolysis, melatonin, photoperiod, acid-regulating function.

Bukovinian State Medical University (Chernivtsi, Ukraine)

Рецензент – проф. Ю.С. Роговий

Buk. Med. Herald. – 2012. – Vol. 16, № 3 (63), part 2. – P. 238-244

Надійшла до редакції 27.08.2012 року

© В.Г. Шинкарук, І.І. Заморський, М.А. Повар, 2012

УДК 616.61-085.38-073.27:616-089.06

*І.М. Шіфріс*

## ОСОБЛИВОСТІ НОСІЙСТВА УМОВНО-ПАТОГЕННИХ МІКРООРГАНІЗМІВ ТА МОНОЦИТАРНО-МАКРОФАГАЛЬНОЇ ЛАНКИ ІМУНІТЕТУ У ГЕМОДІАЛІЗНИХ ПАЦІЄНТІВ

Державна установа «Інститут нефрології НАМН України», м. Київ, Україна

**Резюме.** У статті представлені результати дослідження взаємозв'язку особливостей носійства умовно-патогенних мікроорганізмів і прозапальних цитокінів у пацієнтів із хронічною хворобою нирок V ст., які отри-

мують замісну ниркову терапію методом програмного гемодіалізу.

**Ключові слова:** гемодіаліз, пацієнти, умовно-патогенні мікроорганізми, контамінація, прозапальні цитокіни.

**Вступ.** Бактеріальні інфекції є однією з основних причин госпіталізації та другою за частотою причиною смертності, та асоційовані зі значним збільшенням рівня кардіоваскулярних ускладнень (КВУ) серед пацієнтів, які отримують замісну ниркову терапію методом програмного гемодіалізу (ГД) [1]. У структурі смертності в Російській Федерації інфекціями зумовлено 7 % випадків, в Україні у 2011 році цей показник становив 0,9 % [2, 3]. Рівень госпіталізацій, зумовлених бактеріємією, серед ГД популяції США у 2008 році на 31 % перевищував показник 1993 року [4].

Значна розповсюдженість та тяжкість інфекційних ускладнень зумовлені зниженням імунологічної реактивності організму, підвищеним ризиком інфікування, коморбідністю пацієнта, частим перебування в умовах лікувальних закладів, типом судинного доступу, наявністю бактеріальних інфекцій в анамнезі [5, 6].

Бактеріологічний моніторинг констатує наростаючу роль грампозитивної флори серед етіологічних чинників інфекційних ускладнень у ГД пацієнтів, серед якої переважають стафілококи. Частота носійства *Staphylococcus* (*S. aureus*) серед зазначених контингентів коливається в межах 46-62 % [7-8]. Стафілококи ідентифікуються з шкіри і слизових оболонок людини та є одними з найбільш небезпечних госпітальних мікроорганізмів (МО), здатних викликати тяжкі інфекційні ускладнення [9]. Базовий рівень системного запалення, наявний у ГД пацієнтів, є фактором, що посилює кардіоваскулярну захворюваність. Розвиток інфе-

кції в таких пацієнтів сприяє підвищенню напруженості запалення та, відповідно, зростанню кумулятивних ризиків КВУ [10].

**Мета дослідження.** Вивчення особливостей носійства умовно-патогенних МО та стану моноцитарно-макрофагальної ланки імунітету у ГД пацієнтів.

**Матеріал і методи.** У дослідження включено 40 ГД пацієнтів без ознак бактеріальної інфекції і вказівки на проведення антибіотикотерапії протягом трьох місяців до і в момент дослідження. Середній вік склав 52±4,8 року, жінок серед обстежених було 19 (47,5 %), чоловіків – 21 (52,5 %). У структурі хронічної хвороби нирок пацієнти з гломерулонефритом становили 60 % (24 особи), з негломерулярними і діабетичними ураженнями по 20 % (по 8 осіб). Мікробіологічне обстеження проводилося шляхом посіву мазків з носа і зіва, а також вологих мазків із шкіри в місці пункції артеріовенозної фістули (АВФ) на тверді поживні середовища з ідентифікацією мікроорганізмів. Всім пацієнтам паралельно визначали рівень прозапальних цитокінів (ІЛ-1, ФНП-α) у сироватці крові імуноферментним методом.

**Результати дослідження та їх обговорення.** Умовно-патогенна флора була виділена з 78,3 % зразків біологічного матеріалу. Монокультура ідентифікована в 52,5 % і полімікробні асоціації – у 25,8 % випадків. Серед бактеріальних штамів вірогідно ( $p < 0,05$ ) переважали грампозитивні коки – 79,7 % (102 штами,  $p < 0,05$ ). За видовим спектром більшість належала *S. haemo-*

Таблиця 1

## Рівень прозапальних цитокінів у групах пацієнтів

Характер росту МО	Кількість пацієнтів		ІЛ-1 (pg/mL)	ФНП-α (pg/mL)
	n	%		
10 <sup>5</sup> -10 <sup>7</sup> КУО/мл	26	65	156,7±17,1*	93,1±11*
10 <sup>3</sup> -10 <sup>4</sup> КУО/мл	12	30	105,9±12,0*	76,9±15,2*
Поодинокі - 10 <sup>2</sup> КУО/мл	2	5	101,4±22,7	73,1±17,4

Примітка. \* - різниця між групами вірогідна при p<0,05

lyticus, який був ідентифікований з 37,5 % (p<0,05) позитивних культур; носійство Str. a-haemolyticus і S. aureus виявлено, відповідно, у 17,2 % та 9,4 %, E. faecalis і E. faecium – у 7,8 % та 6,25 % випадків. Масивний ріст (105-107 КУО/мл) МО мав місце в 58,8 % культур, помірний (101-104 КУО/мл) і мінімальний (поодинокі – 101) в 29,4 % і 11,8 %, відповідно. Встановлено, що всі ідентифіковані штами S. aureus були виділені у хворих на гломерулонефрит, 83,3 % з яких характеризувалися масивним ростом. Не встановлено кореляції між демографічними та гендерними показниками і частотою носійства, родом і видом ідентифікованих бактеріальних агентів та інтенсивністю їх росту. За локалізацією, не залежно від віку та типу ураження нирок, констатовано масивна контамінація зівя (50 % всіх ідентифікованих штамів МО), мінімальна – шкіри.

Аналіз показників прозапальних цитокінів проводився диференційовано залежно від кількісної характеристики зростання штамів, виділених у пацієнтів (табл. 1).

Як демонструють дані таблиці, рівні прозапальних цитокінів позитивно корелюють зі ступенем контамінації бактеріальною флорою слизових оболонок носа, зівя та шкірних покривів навколо АВФ. Констатовано значиме та вірогідне (p<0,05) збільшення рівня як ІЛ-1 у пацієнтів із масивним характером росту МО порівнянно з помірним, так і ФНП-α.

### Висновок

Носійство умовно-патогенних бактеріальних мікроорганізмів серед обстежених пацієнтів констатовано у понад 78 % випадків. Порушення резервних можливостей та зниження функціональної активності моноцитарно-макрофагальної ланки імунітету сприяють збільшенню частоти носійства мікроорганізмів і корелюють з їх кількісною оцінкою зростання.

### Література

1. Pneumonia in incident dialysis patients – the United States Renal Data System / H. Guo [et al.] // Nephrology Dialysis Transplantation. – 2008. – Vol. 23, № 2. – P. 3680-3686.
2. Бикбов Б.Т. Факторы риска смерти больных, впервые начинающих лечение гемодиализом (по данным Регистра Российского диализного общества) / Б.Т. Бикбов, Н.А. Томилина // Нефрология и диализ. – 2008. – Т. 10, № 1. – С. 35-43.
3. Національний реєстр хворих на хронічну хворобу нирок: 2011 рік / уклад. Н.І. Козлюк [та ін.]; Академія медичних наук України, Міністерство охорони здоров'я України, Державна установа "Інститут нефрології НАМН України"; гол. ред. М.О.Колесник. – К., 2012. – 89с.
4. United States Renal Data System. Atlas of Chronic Kidney Disease and End- Stage Renal Disease in the United States, National Institutes of Health, National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases <http://www.usrds.org> = 2008.
5. The influence of comorbidity on the risk of access-related bacteremia in chronic hemodialysis patients / E. Mazonakis [et al.] // Hemodialysis Int. – 2009. – Int. 13 – P. 6-10.
6. EPIBACDIAL: a multicenter prospective study of risk factors for bacteremia in chronic hemodialysis patients / B. Hoen [et al.] // J. Am. Soc. Nephrol. – 1998. – № 9. – P. 869-876.
7. Rosenthal V.D. Device-Associated Nosocomial Infections in 55 Intensive Care Unit Developing Countries / V.D. Rosenthal // Ann. Intern. Med. – 2006. – Vol. 145. – P. 582-91.
8. Эпидемиология резистентности штаммов S. aureus, выделенных от пациентов в ОРИТ российских стационаров: результаты многоцентрового исследования / А.В. Дехнич [и др.] // КМАХ. – 2008. – № 10 (4) – С. 333-344.
9. Дмитриева Н.В. Опыт применения мупироцина при назальном носительстве золотистого стафилококка у медицинского персонала / Н.В. Дмитриева, Ф.И. Солодовник, И.Н. Петухова // Антибиотики и химиотерапия. – 2000. – № 3. – С. 35-38.
10. Kaysen G.A. Inflammation in ESRD: causes and potential consequences./ G.A. Kaysen, V. Kumar // J. Ren. Nutr. – 2003. – № 13. – P. 158-160.

## 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 функції 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 антигіпоксанта. Вона окиснюється в системі швидкого метаболічного кластера 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 щурів 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 азотеїмії [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 змодульований генералізований амі-

лоїдоз нефропатичного типу. При цьому показано, що застосування бурштинової кислоти зменшує швидкість формування структурних та функціональних ознак амілоїдозу в шурів [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 кислоту 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 шурів / 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 підходить 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

хована з добової дози драже для людини за допомогою коефіцієнтів видової чутливості Ю.П. Риболовлева. Розвиток ураження нирок на тлі вільнорадикального окиснення (ВРО) тривав добу, після чого у тварин протягом 2 годин збирали сечу при 3 % водному навантаженні. У сечі визначали концентрацію креатиніну, білка, іонів натрію і калію. У сироватці крові визначали концентрацію креатиніну. За кліренсом креатиніну визначали швидкість клубочкової фільтрації (ШКФ). У гомогенаті нирок визначали рівень ДК – дієнових кон'югатів, ТБК-реактивних продуктів, відновленого глутатіону (ВГ) і каталази. Статистичну обробку результатів проводили методами дисперсійного аналізу за допомогою програми „Statistica, v.6,0”

#### Результати дослідження та їх обговорення.

Під впливом ТХМ у нирках щурів рівень ДК вірогідно, порівняно з групою НК, зріс на 138 %, ТБК-реактивних продуктів – на 28 %, у той же час відбувається активація антиоксидантного захисту, про що вказує вірогідне підвищення в нирках на 42 % рівня ВГ, неспецифічної ланки

АОС, який знешкоджує перекис водню, гідроксильні радикали та інші оксиданти. Високий рівень ДК, первинних продуктів ПОЛ, сприяв активації ферментативного антиоксидантного захисту, про що свідчить підвищення рівня каталази на 24 %, яка бере участь у знешкодженні токсичних продуктів ВРО (табл.). Зростання в гомогенаті нирок концентрації продуктів ПОЛ свідчить про порушення стабільності клітинних мембран, а також ниркових структур, у тому числі фільтраційного апарату, що призвело до підвищення їх проникності і вірогідного збільшення в сечі концентрації білка більше, ніж у два рази. У групі тварин ПК екскреція білка збільшилася на 63 %.

У той же час у тварин, уражених ТХМ, спостерігали вірогідне, по відношенню до групи тварин НК, зниження сечовидільної функції нирок на 31 %, ШКФ – на 48 %, екскреції іонів калію і натрію відповідно – на 54 % і 55 %. Концентрація креатиніну в сироватці крові вірогідно зросла на 23 %. Це може свідчити про адаптивні процеси, направлені на збереження фільтраційної функції нирки. Зниження ниркового кровотоку призво-

Таблиця

#### Вплив чистого екстракту з листя берези бородавчастої на функціональні та біохімічні показники нирок щурів в умовах активації вільнорадикальних процесів, М±м

Показники	НК	ПК	ГЕЛББ, 7 мг/кг	Канефрон Н, 20 мг/кг
Діурез, мл/100 г/2 год	1,99±0,10	1,37±0,10 p=0,0017	1,77±0,08 p <sub>1</sub> =0,0087	1,78±0,09 p <sub>1</sub> =0,0127
ШКФ, мл/хв/100 г	0,85±0,09	0,44±0,05 p=0,0027	0,62±0,03 p=0,0181 p <sub>1</sub> =0,0088	0,65±0,07 p <sub>1</sub> =0,0350
Креатинін у сироватці, ммоль/л	0,066±0,003	0,081±0,003 p=0,0063	0,074±0,002	0,076±0,002 p=0,0390
Екскреція K <sup>+</sup> , ммоль/100 г/2 год	33,38±2,29	15,42±1,97 p=0,0017	28,65±2,37 p <sub>1</sub> =0,0017	27,01±2,06 p=0,0181 p <sub>1</sub> =0,0027
Екскреція Na <sup>+</sup> , ммоль/100 г/2 год	11,14±1,50	5,02±0,63 p=0,0040	7,83±1,19	8,17±0,81 p <sub>1</sub> =0,0127
Білок у сечі, г/л	0,016±0,002	0,039±0,004 p=0,0017	0,022±0,002 p <sub>1</sub> =0,0072	0,023±0,002 p <sub>1</sub> =0,0126
Екскреція білка, мг/100г/2 год	0,032±0,004	0,052±0,006	0,040±0,005	0,041±0,004
ДК, мкмоль /г	4,81±0,30	11,43±1,09 p=0,0017	4,09±0,32 p <sub>1</sub> =0,0017	5,62±0,50 p <sub>1</sub> =0,0027 p <sub>2</sub> =0,0297
ТБК-реактанти, мкмоль/ г	100,4±4,5	128,2±3,2 p=0,0002	111,0±3,2 p=0,0459 p <sub>1</sub> =0,0024	95,4±3,1 p <sub>1</sub> =0,0002 p <sub>2</sub> =0,0135
ВГ, мкмоль/г	3,90±0,10	5,53±0,14 p=0,0001	5,82±0,08 p=0,0002	5,26±0,08 p=0,0002 p <sub>2</sub> =0,0028
Каталаза, мкат/л	42,6±0,3	52,7±2,3 p=0,0017	28,6±3,0 p=0,0017 p <sub>1</sub> =0,0017	56,9±4,1 p=0,0017 p <sub>2</sub> =0,0017

Примітка. p – ступінь вірогідності порівняно з НК; p<sub>1</sub> – ступінь вірогідності, порівняно з ПК; p<sub>2</sub> – ступінь вірогідності, порівняно з дією ГЕЛББ

дить до затримки токсичних продуктів в організмі, але при цьому зменшується тиск на уражені клубочки нирок.

Уведення тваринам ГЕЛББ нормалізувало рівень ДК, вірогідно знижувало рівень ТБК-реактивних продуктів на 13 % щодо групи ПК, який все ж залишився вірогідно вищим на 11 % порівняно з групою тварин НК. Наявність в організмі щурів ТХМ сприяла збільшенню рівня ВГ на 49 %, у той же час спостерігали зниження вмісту каталази на 33 %, що можна пояснити виснаженням її запасу при знешкодженні первинних продуктів ПОЛ, і яка залишилася на низькому рівні з огляду на низький рівень ДК, оскільки відсутність субстрату сповільнює утворення ферментів. Зменшення продуктів ПОЛ свідчить про значно менше ураження мембранного апарату нирки. Концентрація білка в сечі вірогідно знизилася щодо групи тварин ПК на 44 %. Показник екскреції білка не носив вірогідного характеру щодо групи тварин ПК і НК. Під впливом ГЕЛББ діурез вірогідно щодо групи тварин ПК зріс на 29 %, екскреція іонів калію – на 86 %. Вірогідно зросла ШКФ на 41 %, залишаючись вірогідно нижчою щодо групи тварин НК на 27 %. Дані показники свідчать про збереження цілісності структури нирки за рахунок антиоксидантної дії ГЕЛББ, що сприяє нормалізації функціонування нирки. Екскреція креатиніну, іонів натрію, а також концентрація креатиніну в сироватці крові різних груп тварин не виявили вірогідних динамічних змін.

Рівень ДК у нирках при уведенні „Канефрону Н” порівняно з групою ПК вірогідно знизився на 51 %, ТБК-реактивних продуктів – нормалізувався, рівень ВГ зріс порівняно з групою НК на 35 %, каталази – на 34 %. При порівнянні результатів з вивчення ГЕЛББ і „Канефрону Н” можна відзначити, що „Канефрон Н” швидше реагує на уведення ТХМ, про що свідчить нормальний рівень ТБК-реактивних. Вірогідне підвищення рівня ДК щодо групи тварин, яким вводили ГЕЛББ, сприяє утворенню каталази, рівень ВГ при цьому вірогідно нижчий. Під впливом „Канефрон Н” концентрація білка в сечі вірогідно знизилася щодо групи тварин ПК на

41 %, зміна екскреції білка не носила вірогідного характеру. Діурез також вірогідно зріс щодо групи тварин ПК на 30 %, ШКФ – на 48 %, екскреція іонів калію і натрію зросла на 75 % і на 63 % відповідно, але екскреція іонів калію залишалася вірогідно нижчою щодо групи тварин НК на 19 %. Екскреція креатиніну залишалася на рівні групи тварин НК. Концентрація креатиніну в сироватці крові залишалася вірогідно вищою щодо групи тварин НК на 15 %.

#### Висновок

Густий екстракт з листя берези бородавчатої як і препарат порівняння, драже „Канефрон Н”, мають антиоксидантні властивості, які дещо відрізняються за механізмом реалізації, але позитивно впливають на збереження структур і функцій нирки.

**Перспективи подальших досліджень.** Густий екстракт з листя берези бородавчатої є перспективною сировиною для створення лікарських засобів для лікування нирок, зокрема діабетичної нефропатії, що і є предметом наших подальших досліджень.

#### Література

1. Тугушева Ф.А. Оксидативный стресс и его участие в неиммунных механизмах прогрессирования хронической болезни почек / Ф.А. Тугушева, И.М. Зубина // Нефрология. – 2009. – Т. 3, № 3. – С. 42-48.
2. Атаман Ю.О. Интенсивность перекисного окисления липидов и антиоксидантная ферментная активность у стінках артерій і вен кролів з алкоксановим діабетом / Ю.О. Атаман // Эксперим. і клін. мед. – 2010. – № 2. – С. 13-17.
3. Микроангиопатия, инсулиновый спектр, перекисное окисление липидов у больных сахарным діабетом 2 типа / Н.А. Шоболова, Д.Б. Бальжиров, Т.А. Прокаева [и др.] // Сибир. мед. ж. – 2011. – № 2. – С. 112-114.
4. Мацьопа І.В. Адаптація антиоксидантної системи нирок щурів до різних світлових режимів за інтоксикації тетрахлорметаном та дії мелатоніну / І.В. Мацьопа, Н.П. Григор'єва, І.Ф. Мещишен // Укр. біохім. ж. – 2010. – Т. 82, № 2. – С. 75-84.

### СОСТОЯНИЕ ПРООКСИДАНТНО-АНТИОКСИДАНТНОЙ СИСТЕМЫ И ФУНКЦИИ ПОЧЕК КРЫС ПОД ВЛИЯНИЕМ ГУСТОГО ЭКСТРАКТА ЛИСТЬЕВ БЕРЕЗЫ БОРОДАВЧАТОЙ НА ФОНЕ ОТРАВЛЕНИЯ ТЕТРАХЛОРМЕТАНОМ

*Л.В. Яковлева, Н.С. Чорная, Д.М. Бабенко*

**Резюме.** В почках крыс, пораженных тетрахлоретаном, наблюдали достоверное увеличение накопления продуктов перекисного окисления липидов и компенсаторную активацию антиоксидантной системы. При этом наблюдали повышение концентрации белка в моче и снижение функциональной активности почек. Введение, одновременно с тетрахлорметаном, густого экстракта листьев березы бородавчатой и препарата сравнения драже „Канефрон Н” крысам уменьшало отравляющее действие тетрахлорметана, о чем свидетельствовало уменьшение нарушений прооксидантно-антиоксидантной системы и улучшение функциональной активности почек.

**Ключевые слова:** перекисное окисление липидов, функция почек, густой экстракт листьев березы бородавчатой.

**THE STATE OF THE PROOXIDANT-ANTIOXIDANT SYSTEM AND THE RENAL  
FUNCTION IN RATS UNDER THE INFLUENCE OF A THICK EXTRACT OF LEAVES  
OF THE SILVER BIRCH LEAVES AGAINST A BACKGROUND OF CARBON  
TETRACHLOR METHANE INTOXICATION**

*L.V. Yakovleva, N.S. Chorna, D.M. Babenko*

**Abstract.** We observed a significant increase of an accumulation of a lipid peroxidation products accumulation and a compensatory activation of the antioxidant system in the rat kidneys affected by tetrachlor methane (TCM). At the same time, we registered an increase of the urinary protein concentration and a decrease of the functional activity of the kidneys. The administration of a thick extract of leaves of the common birch and reference „Canephron N” drug simultaneously with TCM to rats reduced the toxic effect of TCM, and it was evidenced by decrease of disturbances of the prooxidant-antioxidant system and an improvement of the renal functional activity.

**Key words:** lipid peroxidation, renal function, thick extract of leaves of the common birch.

National University of Pharmacy (Kharkiv, Ukraine)

Рецензент – проф. І.І. Заморський

Buk. Med. Herald. – 2012. – Vol. 16, № 3 (63), part 2. – P. 249-252

Надійшла до редакції 07.08.2012 року

## ЗМІСТ

**МАТЕРІАЛИ НАУКОВО-ПРАКТИЧНОЇ КОНФЕРЕНЦІЇ З МІЖНАРОДНОЮ  
УЧАСТЮ “ФАРМАКОЛОГІЯ, ФІЗІОЛОГІЯ І ПАТОЛОГІЯ НИРОК”,  
ПРИСВЯЧЕНОЇ ПАМ’ЯТІ ПРОФЕСОРА ІВАНОВА Ю.І.  
ТА ПРОФЕСОРА ПАХМУРНОГО Б.А.**

<b>Косуба Р.Б., Заморський І.І., Петрюк А.Є.</b> ПРОФЕСОР Ю.І. ІВАНОВ – ЗАСНОВНИК НАУКОВОГО НАПРЯМУ ФАРМАКОЛОГІЇ ВОДНО-СОЛЬОВОГО ОБМІНУ І ФУНКЦІЇ НИРОК.....	5
<b>Роговий Ю.Є., Філіпова Л.О., Дорошко В.А., Слободян К.В.</b> ПАХМУРНИЙ БОРИС АНДРІЙОВИЧ – ОСНОВОПОЛОЖНИК ЧЕРНІВЕЦЬКОЇ ШКОЛИ ПАТОФІЗІОЛОГІЇ НИРОК ТА ВОДНО-СОЛЬОВОГО ОБМІНУ.....	10

**ПРОБЛЕМНІ СТАТТІ**

<b>Багрий М.М., Камінський В.Я., Воронич-Семченко Н.М.</b> КЛІНІЧНА ІНТЕРПРЕТАЦІЯ МОРФОЛОГІЧНИХ ЗМІН БІОПТАТІВ НИРОК .....	13
<b>Весніна Л.Е., Куценко Л.О., Шликова О.А., Боброва Н.О., Рябенко В.В., Гейко О.О., Квак О.В., Гординська І.Л., Соколенко В.М., Беркало Л.В., Кайдашев І.П.</b> ПЕПТИДЕРГІЧНА РЕГУЛЯЦІЯ НИРКОВИХ ФУНКЦІЙ.....	15
<b>Гоженко А.И., Гоженко Е.А.</b> ФУНКЦИОНАЛЬНЫЙ ПОЧЕЧНЫЙ РЕЗЕРВ В ФИЗИОЛОГИИ И ПАТОЛОГИИ ПОЧЕК.....	18
<b>Гоженко А.И., Федорук А.С.</b> ФУНКЦИОНАЛЬНАЯ КЛАССИФИКАЦИЯ СИНДРОМА ПОЧЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ.....	25
<b>Товчига О.В., Штрыголь С.Ю., Койро О.О.</b> ЛЕКАРСТВЕННЫЕ РАСТЕНИЯ И ВЫДЕЛИТЕЛЬНАЯ ФУНКЦИЯ ПОЧЕК.....	29
<b>Хорошилов С.Е., Никулин А.В.</b> ВОЗМОЖНОСТИ МЕДИКАМЕНТОЗНОЙ НЕФРОПРОТЕКЦИИ И ПРОФИЛАКТИКИ ОСТРОЙ ПОЧЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ .....	31
<b>Штрыголь С.Ю., Товчига О.В., Койро О.О., Щёкина Е.Г., Штрыголь В.С., Бондарев Е.В., Домар Н.А.</b> НОВЫЕ ПЕРСПЕКТИВЫ НЕФРОПРОТЕКЦИИ.....	35

**ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ**

<b>Абрагамович Х.Я.</b> КЛІНІЧНА ЕФЕКТИВНІСТЬ ВПЛИВУ УЛЬТРАФІОЛЕТОВОГО ОПРОМІНЕННЯ НА СВЕРБІЖ ШКІРИ У ДІАЛІЗНИХ ХВОРИХ.....	38
<b>Авраменко А.А.</b> СЛУЧАЙ ФОРМИРОВАНИЯ ЯЗВЫ ДВЕНАДЦАТИПЕРСТНОЙ КИШКИ, ОСЛОЖНЁННОЙ КРОВОТЕЧЕНИЕМ, У БОЛЬНОГО С ХРОНИЧЕСКОЙ ПОЧЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ .....	40
<b>Акиншевич И.Ю., Шаповалова Е.Ю.</b> ДИНАМИКА ИЗМЕНЕНИЯ СОДЕРЖАНИЯ ГЛИКОГЕНА И ГЛИКОПРОТЕИНОВ В КЛЕТКАХ ЗАКЛАДOK ПОЧЕК КРЫС, РАЗВИВАВШИХСЯ В НОРМЕ И ПОД ВЛИЯНИЕМ ИНГИБИТОРОВ АНГИОТЕНЗИН-ПРЕВРАЩАЮЩЕГО ФЕРМЕНТА.....	42
<b>Алексєєнко Н.О., Гуца С.Г., Ярошенко Н.О.</b> ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ ВПЛИВУ МІНЕРАЛЬНОЇ ВОДИ «СВАЛЯВСЬКА» НА ФУНКЦІОНАЛЬНИЙ СТАН НИРОК ЗА УМОВ МОДЕЛЮВАННЯ ХРОНІЧНОГО ІММОБІЛІЗАЦІЙНО-ЕМОЦІЙНОГО СТРЕСУ .....	45
<b>Бачинский Н.Г., Гикавый В.И., Погоня И.Н.</b> ПАТОГЕНЕТИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ ЭНТОМОЛОГИЧЕСКИХ ПРЕПАРАТОВ ПРИ ХРОНИЧЕСКИХ ГЕПАТИТАХ РАЗЛИЧНОЙ ЭТИОЛОГИИ.....	47

<i>Білай І.М., Остапенко А.О., Романенко М.І.</i> ВПЛИВ ПОХІДНОГО 7-β-ГІДРОКСИ-γ-(МОНО-І ДИХЛОРОФЕНОКСИ) ПРОПІЛКСАНТИНУ - ГІДРОКСИПРОПІЛКСАНТИНУ НА ФУНКЦІЮ НИРОК.....	50
<i>Бодруг Е.Г., Гончар В.И., Скутарь К.Д.</i> СОСТОЯНИЕ ПРООКСИДАНТНОЙ СИСТЕМЫ В ПОЧКАХ ПОД ВЛИЯНИЕМ ЭНТЕРОСОРБЦИИ И ГИПЕРОКСИБАРИИ .....	52
<i>Бойчук Т.М., Кишкан І.Г.</i> ФУНКЦІОНАЛЬНИЙ СТАН НИРОК ЗА СУМІСНОГО ЗАСТОСУВАННЯ КСАНТИНОЛУ НІКОТИНАТУ З L-АРГІНІНОМ.....	55
<i>Бойчук Т.М., Петришен О.І., Чернікова Г.М., Копчук Т.Г., Ходоровська А.А.</i> ЗМІНА ОСНОВНИХ ФУНКЦІОНАЛЬНИХ ПОКАЗНИКІВ НИРОК, ЯК ВІДПОВІДЬ НА МОРФОЛОГІЧНУ ПЕРЕБУДОВУ .....	57
<i>Борис Р.М.</i> ЕКСКРЕТОРНА ФУНКЦІЯ НИРОК У ЩУРІВ З АНЕМІЄЮ ТА КОЛОНОГЕННИМ ПЕРИТОНІТОМ .....	59
<i>Брин В.Б., Албегова Ж.К., Молдован Т.В., Албегова Н.Р., Боцьева Н.В.</i> ПРОФИЛАКТИКА НЕФРОТОКСИЧЕСКОГО ДЕЙСТВИЯ ХЛОРИДА НИКЕЛЯ С ПОМОЩЬЮ НАНОКОМПОЗИТНОГО ПРИРОДНОГО СОРБЕНТА – ГЛИНЫ ИРЛИТ.....	62
<i>Бузоева М.Р., Брин В.Б.</i> ИЗУЧЕНИЕ ВЛИЯНИЯ ВНУТРИЖЕЛУДОЧНОГО ВВЕДЕНИЯ ХЛОРИДА КОБАЛЬТА НА ФУНКЦИИ ПОЧЕК В УСЛОВИЯХ ИЗМЕНЁННОГО ГОМЕОСТАЗИСА КАЛЬЦИЯ .....	64
<i>Булик Р.Є., Заморський І.І., Пішак В.П.</i> УЧАСТЬ ПЕПТИДІВ ШИШКОПОДІБНОЇ ЗАЛОЗИ У ЗАБЕЗПЕЧЕННІ ФУНКЦІЙ ФОТОПЕРІОДИЧНОЇ СИСТЕМИ ГОЛОВНОГО МОЗКУ ТА НИРОК (ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ І ВЛАСНІ ДОСЛІДЖЕННЯ).....	67
<i>Власик Л.І., Андрійчук Н.Й.</i> ДО ПИТАННЯ ОЦІНКИ НЕФРОТОКСИЧНОСТІ НАНОЧАСТИНОК ТА НАНОМАТЕРІАЛІВ .....	71
<i>Волощук Н.І.</i> СУДИННІ МЕХАНІЗМИ ФОРМУВАННЯ ГЕНДЕРНИХ ВІДМІННОСТЕЙ НЕФРОТОКСИЧНОСТІ ДИКЛОФЕНАКУ У ЩУРІВ .....	73
<i>Гайна Ж.М., Косуба Р.Б.</i> ФАКТОР СТАТІ ПРИ ДОСЛІДЖЕННІ ВПЛИВУ МІЛДРОНАТУ НА ФУНКЦІЮ НИРОК.....	77
<i>Гоженко А.И., Жигалина-Гриценюк М.С.</i> ПРЕВЕНТИВНЫЕ МЕХАНИЗМЫ РЕГУЛЯЦИИ ВОДНО-СОЛЕВОГО ОБМЕНА СКВОЗЬ ПРИЗМУ ТЕОРИИ ФУНКЦИОНАЛЬНЫХ СИСТЕМ.....	80
<i>Гоженко А.І., Сусла О.Б., Сидоренко О.Л.</i> ВПЛИВ КОМБІНАЦІЇ АРГІНІНУ ГЛУТАМАТУ І МЕЛЬДОНІЮ НА ХРОНІЧНЕ ЗАПАЛЕННЯ ТА ФУНКЦІЮ ЕНДОТЕЛІЇ У ХВОРИХ ІЗ КАЛЬЦИФІКАЦІЄЮ КЛАПАНІВ СЕРЦЯ НА ДОДІАЛІЗНОМУ ЕТАПІ ХРОНІЧНОЇ ХВОРОБИ НИРОК .....	83
<i>Горанский А.И., Виноградова И.А.</i> ИЗМЕНЕНИЯ ОСМО- И ИОНОРЕГУЛИРУЮЩЕЙ ФУНКЦИЙ ПОЧЕК У КРЫС С РАЗЛИЧНЫМ ФУНКЦИОНАЛЬНЫМ СОСТОЯНИЕМ ЭПИФИЗА.....	88
<i>Горобец О.П., Гоженко А.И., Гойдык В.С.</i> ОСОБЕННОСТИ ВИЧ-АССОЦИИРОВАННОЙ НЕФРОПАТИИ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ СТЕПЕНИ ИММУННОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ.....	91
<i>Горошко О.М.</i> ВПЛИВ КОРВІТИНУ І ЛІПОФЛАВОНУ НА ТКАНИННУ ПРОТЕОЛІТИЧНУ АКТИВНІСТЬ В ОРГАНІЗМІ ЩУРІВ .....	93
<i>Горчакова Н.О., Довгань Р.С., Брюзгіна Т.С.</i> ВПЛИВ БПРОЛОЛУ НА ЖИРНОКИСЛОТНИЙ СПЕКТР ЛІПІДІВ НИРОК У ЩУРІВ ЗІ СПОНТАННОЮ АРТЕРІАЛЬНОЮ ГІПЕРТЕНЗІЄЮ.....	96
<i>Григор'єва Є.М.</i> КЛІНІЧНА ЕФЕКТИВНІСТЬ НЕФРОТЕКТУ В КОРЕКЦІЇ НУТРИЦІЙНИХ РОЗЛАДІВ У ПАЦІЄНТІВ НА ГЕМОДІАЛІЗІ.....	98
<i>Гришина Т.Р., Громова О.А., Грустливая У.Е., Калачева А.Г.</i> ВЛИЯНИЕ ГИПЕРНАТРИЕВОЙ ДИЕТЫ И ДИУРЕТИКОВ НА ЭЛЕМЕНТНЫЙ СТАТУС У КРЫС.....	101

<i>Губіна Н.В., Купновицька І.Г., Міщук В.Г.</i> ВПЛИВ АНТИГІПЕРТЕНЗИВНОЇ ТЕРАПІЇ НА СТАН ЕЛЕКТРОЛІТНОГО ОБМІНУ У ХВОРИХ НА АРТЕРІАЛЬНУ ГІПЕРТЕНЗІЮ В ПОСДНАННІ З ХРОНІЧНОЮ ХВОРОБОЮ НИРОК.....	103
<i>Давиденко І.С., Давиденко О.М.</i> ГІСТОХІМІЧНІ ОСОБЛИВОСТІ ОКИСНЮВАЛЬНОЇ МОДИФІКАЦІЇ БІЛКІВ У КЛІТИНАХ НИРКОВОГО КЛУБОЧКА ПРИ ГОСТРОМУ ПІСЛЯІНФЕКЦІЙНОМУ ГЛОМЕРУЛОНЕФРИТІ .....	106
<i>Дрогозов С.М., Кононенко А.В., Тимофеев М.П., Дмитриенко С.В.</i> ХРОНОБИОЛОГИЧЕСКИЕ, ХРОНОПАТОЛОГИЧЕСКИЕ И ХРОНОФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ В НЕФРОЛОГИИ .....	108
<i>Дубищев А.В., Осипова А.А., Осипов А.О.</i> ПОИСК ПЕРСПЕКТИВНЫХ ТЕТРАГИДРОПИРИМИДИНОВ С АНТИМИКРОБНЫМИ СВОЙСТВАМИ .....	110
<i>Ельский В.Н., Шамраев С.Н., Кривобок А.Г., Сохин С.А.</i> ЭТИОЛОГИЧЕСКАЯ СТРУКТУРА ИНФЕКЦИИ ПРИ ХРОНИЧЕСКОМ КАЛЬКУЛЕЗНОМ ПИЕЛОНЕФРИТЕ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ТИПА ВОСПАЛЕНИЯ В ПОЧКАХ.....	113
<i>Ермоленко Т.И., Зупанец И.А.</i> ИЗУЧЕНИЕ ВЛИЯНИЯ НОВОГО ОРИГИНАЛЬНОГО ПРЕПАРАТА «ФЛАРОСУКЦИН» НА ТЕЧЕНИЕ УРОЛИТИАЗА В ЭКСПЕРИМЕНТЕ .....	116
<i>Жариков А.Ю., Брюханов В.М., Лампатов В.В.</i> ФАРМАКОЛОГИЧЕСКАЯ СТИМУЛЯЦИЯ СИНТЕЗА ПРОТРОМБИНА – НОВЫЙ ПОДХОД К ЛЕЧЕНИЮ МОЧЕКАМЕННОЙ БОЛЕЗНИ.....	118
<i>Загайко А.Л., Филимоненко В.П., Кравченко Г.Б., Кочубей Ю.І.</i> ВПЛИВ ПОЛІФЕНОЛЬНИХ КОНЦЕНТРАТИВ З НАСІННЯ ВИНОГРАДУ НА ПОКАЗНИКИ АЗОТИСТОГО МЕТАБОЛІЗМУ НИРОК ЩУРІВ В УМОВАХ СТРЕСУ .....	120
<i>Зайцева Е.Н., Дубищев А.В.</i> ВЛИЯНИЕ ИСКУССТВЕННОЙ СИЛЫ ТЯЖЕСТИ 2G НА ЭКСКРЕТОРНУЮ ФУНКЦИЮ ПОЧЕК.....	123
<i>Зайцева Е.Н., Дубищев А.В.</i> ВЛИЯНИЕ ПОВЫШЕННОЙ СИЛЫ ТЯЖЕСТИ 3G И 4G НА ЭКСКРЕТОРНУЮ ФУНКЦИЮ ПОЧЕК.....	125
<i>Заморский И.И., Косуца Р.Б., Кишкан И.Г., Геруш О.В., Горошко А.М., Куковская И.Л., Петрюк А.Е., Филипец Н.Д.</i> СРАВНИТЕЛЬНОЕ ВЛИЯНИЕ КАРДИОВАСКУЛЯРНЫХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ НА ФУНКЦИОНАЛЬНОЕ СОСТОЯНИЕ ПОЧЕК В ЭКСПЕРИМЕНТЕ .....	128
<i>Заморский И.И., Пасевич С.П.</i> ЛИПИДНАЯ И БЕЛКОВАЯ ПЕРОКСИДАЦИЯ В ПОЧКАХ И ПЛАЗМЕ КРОВИ КРЫС В УСЛОВИЯХ ХРОНИЧЕСКОЙ ГИПОКСИИ .....	132
<i>Зеленюк В.Г., Заморський І.І., Горошко О.М.</i> ВПЛИВ СТАТИНІВ НА ФУНКЦІЇ НИРОК У ЩУРІВ ПРИ ОДНОРАЗОВОМУ УВЕДЕННІ ЗА УМОВ РАБДОМІОЛІТИЧНОЇ ГОСТРОЇ НИРКОВОЇ НЕДОСТАТНОСТІ .....	135
<i>Зуб Л.О., Акентьєва М.С.</i> ХАРАКТЕРИСТИКА ЛІПІДНОГО СПЕКТРА КРОВІ У ХВОРИХ НА ДІАБЕТИЧНУ НЕФРОПАТІЮ ІІІ-ІV СТУПЕНЯ ТА СУПУТНІС ОЖИРІННЯ.....	138
<i>Квасницька О.Б.</i> МОЖЛИВОСТІ ВОДНОГО НАВАНТАЖЕННЯ В ДІАГНОСТИЦІ ГЕПАТОРЕНАЛЬНОГО СИНДРОМУ У ХВОРИХ НА ХРОНІЧНИЙ ГЕПАТИТ .....	140
<i>Корнієнко В.І.</i> ВПЛИВ БЕНФУРАМУ НА ВОДНО-ЕЛЕКТРОЛІТНИЙ БАЛАНС І ФІЛЬТРАЦІЙНУ ФУНКЦІЮ НИРОК ЩУРІВ В УМОВАХ ВОДНОГО ТА СОЛЬОВОГО НАВАНТАЖЕННЯ.....	142
<i>Корнієнко В.І., Самура Б.А.</i> ДОСЛІДЖЕННЯ ВПЛИВУ БЕНФУРАМУ НА ВОДНО-ЕЛЕКТРОЛІТНИЙ БАЛАНС ТА ФІЛЬТРАЦІЙНУ ФУНКЦІЮ НИРОК У ЩУРІВ В УМОВАХ СПОНТАННОГО ДІУРЕЗУ .....	144
<i>Куковська І.Л.</i> ЗМІНИ ФУНКЦІОНАЛЬНОГО СТАНУ НИРОК У ЩУРІВ ПІД ВПЛИВОМ СИНТЕТИЧНОГО АНАЛОГА ЛЕЙЦИН-ЕНКЕФАЛІНУ ДАЛАРГІНУ ПРИ ЗНИЖЕНІЙ АКТИВНОСТІ РЕНІН-АНГІОТЕНЗИН-АЛЬДОСТЕРОНОВОЇ СИСТЕМИ.....	146
<i>Купраш Л.П., Безверхая И.С., Шарабура Л.Б., Пантелеймонова Т.Н., Гударенко С.А.</i> ВОЗРАСТНЫЕ ОСОБЕННОСТИ РЕГУЛЯЦИИ ВОДНО-ЭЛЕКТРОЛИТНОГО ОБМЕНА (ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ) .....	148

<i>Лобода О.М.</i> ПІДХОДИ ДО ТЕРАПІЇ РЕЗИСТЕНТНОЇ АРТЕРІАЛЬНОЇ ГІПЕРТЕНЗІЇ У ПАЦІЄНТІВ ІЗ ХРОНІЧНОЮ ХВОРОБОЮ НИРОК І-ІІІ СТАДІЙ .....	152
<i>Мамчур В.И., Хомяк Н.В., Опришко В.И., Хомяк Е.В., Сквирская К.А., Шпак Л.И., Бережная Л.Б.</i> АНТИБИОТИКИ: ВОЗРАСТНЫЕ АСПЕКТЫ НЕФРОТОКСИЧНОСТИ ....	155
<i>Мартинів І.В., Купновицька І.Г.</i> ВПЛИВ ГОМОЦИСТЕЇНУ НА ПЕРЕБІГ АРТЕРІАЛЬНОЇ ГІПЕРТЕНЗІЇ.....	157
<i>Маслова Н.Ф., Шаламай А.С.</i> ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА ФЛАРОСУКЦИНА – НОВОГО КОМБИНИРОВАННОГО ПРЕПАРАТА ДЛЯ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ И УДАЛЕНИЯ МОЧЕВЫХ КОНКРЕМЕНТОВ .....	161
<i>Михальський А.В.</i> ЗМІНА ДІЯЛЬНОСТІ НИРОК ПРИ РІЗНІЙ ШВИДКОСТІ ВНУТРІШНЬОВЕННОГО УВЕДЕННЯ РІДИНИ .....	163
<i>Монатко К.В., Подплетня О.А.</i> ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНЕ ДОСЛІДЖЕННЯ ЛІОФІЛЬНОГО ПОРОШКУ КАВУНА ЯК ПОТЕНЦІЙНОГО ЗАСОБУ ДІУРЕТИЧНОЇ ДІЇ.....	166
<i>Мороз Т.П., Зуб Л.О.</i> РОЛЬ ТРАНСФОРМУЮЧОГО ФАКТОРА РОСТУ- $\beta$ ТА $\beta_2$ - МІКРОГЛОБУЛІНУ У ПРОГРЕСУВАННІ ХРОНІЧНОЇ ХВОРОБИ НИРОК .....	168
<i>Москаленко А.М., Гоженко А.И., Шафран Л.М., Сирман В.М.</i> ГИПЕРНАТРИЕВЫЙ ПИТЬЕВОЙ РЕЖИМ КАК СПОСОБ НЕФРОПРОТЕКЦИИ В ОТДАЛЁННОМ ПЕРИОДЕ ПОСЛЕ ХИМИОТЕРАПИИ ЦИСПЛАТИНОМ.....	170
<i>Нефёдов О.О., Мамчур В.И.</i> ФАРМАКОЛОГІЯ СПАЗМОЛІТИКІВ: РОЛЬ І МІСЦЕ В ТЕРАПІЇ НИРКОВОЇ КОЛІКИ .....	172
<i>Нечитайло Д.Ю.</i> РОЛЬ НИРКОВОЇ ПАТОЛОГІЇ У ФОРМУВАННІ АРТЕРІАЛЬНОЇ ГІПЕРТЕНЗІЇ У ШКОЛЯРІВ .....	175
<i>Никула Т.Д., Мойсєєнко В.О., Бичков О.А.</i> ХРОНІЧНА НИРКОВА НЕДОСТАТНІСТЬ – ПАТОГЕНЕТИЧНІ АСПЕКТИ ПРОГРЕСУВАННЯ ТА МОЖЛИВОСТІ ФАРМАКОЛОГІЧНОЇ КОРЕКЦІЇ .....	178
<i>Петренко А.Г.</i> МОЛЕКУЛЯРНЫЕ МЕХАНИЗМЫ КОМПЕНСАЦИИ АЛКАЛОЗА .....	181
<i>Пішак В.П., Кривчанська М.І., Грицюк М.І., Ломакіна Ю.В., Хоменко В.Г.</i> ПОКАЗНИКИ НИРКОВИХ ФУНКЦІЙ ЗА УМОВ СТАНДАРТНОГО РЕЖИМУ ОСВІТЛЕННЯ ТА ДІЇ АНАПРИЛІНУ .....	183
<i>Покровский М.В., Кочкаров В.И., Покровская Т.Г., Братчиков О.И., Должикова И.Н., Мягченко С.В., Филимонов В.А.</i> ЭКСПРЕССИЯ ЭНДОГЛИНА И ЭНДОТЕЛИАЛЬНОЙ NO-СИНТАЗЫ В ПОЧКАХ ПРИ ДИСТАНТНОМ И ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОМ ПРЕКОНДИЦИОНИРОВАНИИ .....	185
<i>Покровский М.В., Кочкаров В.И., Покровская Т.Г., Братчиков О.И., Должикова И.Н., Мягченко С.В., Филимонов В.А.</i> УРОВЕНЬ ЭКСПРЕССИИ ЦИКЛООКСИГЕНАЗЫ-2 В ПОЧКАХ ПОСЛЕ ИШЕМИИ-РЕПЕРFUЗИИ И НА ФОНЕ ДИСТАНТНОГО И ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОГО ПРЕКОНДИЦИОНИРОВАНИЯ.....	188
<i>Роговий Ю.Є., Колеснік О.В.</i> ВПЛИВ ВОДИ ВІД'ЄМНОГО ОКИСНО-ВІДНОВНОГО ПОТЕНЦІАЛУ НА ФУНКЦІЮ НИРОК У ІНТАКТНИХ ЩУРІВ.....	191
<i>Роговий Ю.Є., Слободян К.В., Філіпова Л.О.</i> ФУНКЦІЯ НИРОК У СТАТЕВОЗРІЛИХ ТА СТАТЕВОНЕЗРІЛИХ ЩУРІВ ІЗ СУЛЕМОВОЮ НЕФРОПАТІЄЮ ПРИ НАВАНТАЖЕННІ 3 % РОЗЧИНОМ ХЛОРИДУ НАТРІЮ ЗА УМОВ БЛОКАДИ НИРКОВИХ ПРОСТАГЛАДИНІВ ІНДОМЕТАЦИНОМ .....	194
<i>Ромашкіна О.А., Пісқун Р.П.</i> ЗМІНА СТРУКТУРИ НИРОК ПРИ ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНОМУ АТЕРОСКЛЕРОЗІ І ЙОГО ГЕННІЙ КОРЕКЦІЇ .....	198
<i>Савчук В.М.</i> ДИФЕРЕНЦІЙОВАНА ОЦІНКА ПРОЗАПАЛЬНИХ ЦИТОКІНІВ ЗАЛЕЖНО ВІД СТУПЕНЯ ТЯЖКОСТІ АНЕМІЇ .....	201
<i>Свірський О.О., Панов Б.В., Савицький І.В., Гоженко О.А., Іліка В.Г., Балабан С.В., Матвеєв О.Г.</i> ВПЛИВ ВОДНО-ЕЛЕКТРОЛІТНОГО ОБМІНУ НА ФУНКЦІОНАЛЬНИЙ СТАН НИРОК У ЗДОРОВИХ ВАГІТНИХ ТА ПРИ ГЕСТОЗІ .....	203



<b>Семененко С.Б., Булик Р.Є., Тимофійчук І.Р., Ясінська О.В., Семененко В.В.</b> ПАТОФІЗІОЛОГІЧНІ МЕХАНІЗМИ ПОРУШЕНЬ ЕКСКРЕТОРНОЇ ФУНКЦІЇ НИРОК ЗА УМОВ ГІПОФУНКЦІЇ ШИШКОПОДІБНОЇ ЗАЛОЗИ НА ТЛІ БЛОКАДИ СИНТЕЗУ МОНООКСИДУ НІТРОГЕНУ .....	206
<b>Сирова Г.О., Звягінцева Т.В.</b> ВИВЧЕННЯ ВПЛИВУ МІГРЕПІНУ НА НИРКИ В ЕКСПЕРИМЕНТІ .....	208
<b>Сірман В.М.</b> МЕХАНІЗМИ ВПЛИВУ ПРОГЕНІТОРНИХ КЛІТИН ЕМБРІОНА ЩУРА НА НИРКИ ПРИ АД'ЮВАНТНОМУ АРТРИТІ ПІРСОНА .....	210
<b>Степан В.Т., Федорук О.С., Тюленєва О.А.</b> ПАТОМОРФОЛОГІЧНЕ ОБГРУНТУВАННЯ КОНСЕРВАТИВНОГО ЛІКУВАННЯ ГОСТРИХ ГНІЙНО-ЗАПАЛЬНИХ ЗАХВОРЮВАНЬ НИРОК ТА ПАРАНЕФРАЛЬНОЇ КЛІТКОВИНИ.....	213
<b>Талалаєва О.С., Мищенко Н.П.</b> ВЛИЯНИЕ ГИСТОХРОМА НА ВОДНО-СОЛЕВОЙ ОБМЕН В ЭКСПЕРИМЕНТЕ .....	218
<b>Ткачук С.С., Гавалешко В.П.</b> ІНТРАРЕНАЛЬНІ ОСОБЛИВОСТІ ПРОЦЕСІВ ЛІПОПЕРОКСИДАЦІЇ ТА АНТИОКСИДАНТНОГО ЗАХИСТУ В ЩУРІВ ЗІ СТРЕПТОЗОТОЦИН-ІНДУКОВАНИМ ДІАБЕТОМ, УСКЛАДНЕНИМ ШЕМІЧНО-РЕПЕРФУЗІЙНИМ ПОШКОДЖЕННЯМ ГОЛОВНОГО МОЗКУ .....	220
<b>Федорук О.С., Гоженко А.І.</b> КЛІНІЧНО-ЛАБОРАТОРНІ ОСОБЛИВОСТІ ПЕРІОДУ ВТОРИННОЇ ОЛІГУРІЇ В ПЕРЕБІГУ ГОСТРОЇ НИРКОВОЇ НЕДОСТАТНОСТІ .....	224
<b>Федорук О.С., Степанченко М.С., Степан В.Т.</b> МОДЕЛЮВАННЯ ГОСТРОГО ВТОРИННОГО ПІСЛОНЕФРИТУ У ЩУРІВ .....	226
<b>Філінець Н.Д.</b> СТАН НИРКОВИХ ПРОЦЕСІВ ПРИ АКТИВАЦІЇ АДЕНОЗИНТРИФОСФАТ- ЧУТЛИВИХ КАЛІЄВИХ КАНАЛІВ ФЛОКАЛІНОМ ЗА УМОВ ФОРМУВАННЯ СУЛЕМОВОЇ НЕФРОПАТІЇ.....	229
<b>Цубанова Н.А., Штриголь С.Ю.</b> ЗАХИСНА ДІЯ СПІРОЦИКЛІЧНОГО ПОХІДНОГО ОКСИНДОЛУ В УМОВАХ ЕТИЛЕНГЛІКОЛОВОЇ НЕФРОПАТІЇ .....	231
<b>Чекман І.С.</b> НАНОТЕХНОЛОГІЇ, НАНОФАРМАКОЛОГІЯ, ЗАСТОСУВАННЯ НАНОПРЕПАРАТІВ В УРОЛОГІЇ.....	234
<b>Шафран Л.М., Самохіна Н.А.</b> ДОСЛІДЖЕННЯ НЕФРОПРОТЕКТОРНОЇ ДІЇ ЧОРНИЦІ ПРИ ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНИХ МЕТАЛОНЕФРОПАТІЯХ.....	234
<b>Шинкарьок В.Г., Заморський І.І., Повар М.А.</b> СТАН КИСЛОТНОРЕГУЛЮВАЛЬНОЇ ФУНКЦІЇ НИРОК ПРИ ГЛІЦЕРОЛОВІЙ ГОСТРІЙ НИРКОВІЙ НЕДОСТАТНОСТІ ЗА РІЗНИХ УМОВ ОСВІТЛЕННЯ НА ТЛІ УВЕДЕННЯ ГОРМОНУ ШИШКОПОДІБНОЇ ЗАЛОЗИ МЕЛАТОНІНУ .....	238
<b>Шіфріс І.М.</b> ОСОБЛИВОСТІ НОСІЙСТВА УМОВНО-ПАТОГЕННИХ МІКРООРГАНІЗМІВ ТА МОНОЦИТАРНО-МАКРОФАГАЛЬНОЇ ЛАНКИ ІМУНІТЕТУ У ГЕМОДІАЛІЗНИХ ПАЦІЄНТІВ.....	244
<b>Щудрова Т.С., Заморський І.І.</b> ЗАСТОСУВАННЯ ПРЕПАРАТІВ БУРШТИНОВОЇ КИСЛОТИ У СКЛАДІ КОМПЛЕКСНОЇ ТЕРАПІЇ ПАТОЛОГІЇ НИРОК .....	246
<b>Яковлєва Л.В., Чорна Н.С., Бабенко Д.М.</b> СТАН ПРООКСИДАНТНО-АНТИОКСИ- ДАНТНОЇ СИСТЕМИ ТА ФУНКЦІЇ НИРОК ЩУРІВ ПІД ВПЛИВОМ ГУСТОГО ЕКСТРАКТУ З ЛИСТЯ БЕРЕЗИ БОРОДАВЧАСТОЇ НА ТЛІ ОТРУЄННЯ ТЕТРАХЛОРМЕТАНОМ .....	249

## CONTENTS

### **MATERIALS OF THE SCIENTIFIC-PRACTICAL CONFERENCE WITH INTERNATIONAL PARTICIPATION “PHARMACOLOGY, PHYSIOLOGY AND PATHOLOGY OF THE KIDNEYS” DEVOTED TO THE MEMORY OF PROFESSOR IVANOV YU.I. AND PROFESSOR PAKHMURNYI B.A.**

<i>Kosuba R.B., Zamors'kii I.I., Petriuk A.Ye.</i> PROFESSOR YU.I. IVANOV – THE FOUNDER OF A SCIENTIFIC TREND OF THE PHARMACOLOGY OF WATER – SALT METABOLISM AND THE RENAL FUNCTION.....	5
<i>Rohoyi Yu.Ye., Filipova L.O., Doroshko V.A., Slobodian K.V.</i> BORYS ANDRIIOVYCH PAKHMURNYI IS THE FOUNDER OF THE CHERNIVTSI SCHOOL OF PATHOPHYSIOLOGY OF THE KIDNEYS AND WATER-SALT METABOLISM.....	10

### **PROBLEM PAPERS**

<i>Bahriy M.M., Kamin'skyi V.Ya., Voronych-Semchenko N.M.</i> CLINICAL INTERPRETATION OF MORPHOLOGICAL CHANGES OF RENAL TISSUE SAMPLING .....	13
<i>Vesnina L.Ye., Kutsenko L.O., Shlykova O.A., Bobrova N.O., Riabenko V.V., Heiko O.O., Kyak O.V., Gordyn's'ka I.L., Sokolenko V.M., Berkalo L.V., Kaidashev I.P.</i> PEPTIDERGIC REGULATION OF THE RENAL FUNCTIONS .....	15
<i>Gozhenko A.I., Gozhenko Ye.A.</i> FUNCTIONAL RENAL RESERVE IN RENAL PHYSIOLOGY AND PATHOLOGY .....	18
<i>Gozhenko A.I., Fedoruk A.S.</i> FUNCTIONAL CLASSIFICATION OF THE RENAL FAILURE SYNDROME.....	25
<i>Tovchiga O.V., Shtrygol' S.Yu., Koyro O.O.</i> MEDICINAL PLANTS AND THE EXCRETORY RENAL FUNCTION .....	29
<i>Khoroshilov S.E., Nikulin A.V.</i> CAPABILITIES OF MEDICAMENTAL NEPHROPROTECTION AND PREVENTION OF ACUTE KIDNEY FAILURE .....	31
<i>Shtrygol' S.Yu., Tovchiga O.V., Koyro O.O., Shchekina K.G., Shtrygol' V.S., Bondarev E.V., Domar N.A.</i> NEW PERSPECTIVES OF NEPHROPROTECTION.....	35

### **ORIGINAL RESEARCHES**

<i>Abrahamovych H.Ya.</i> CLINICAL EFFECTIVENESS OF THE EFFECT OF ULTRAVIOLET RADIATION ON SKIN ITCH IN DIALYSIS PATIENTS .....	38
<i>Avramenko A.A.</i> A CASE OF THE FORMATION OF DUODENAL ULCER COMPLICATED BY BLEEDING IN A PATIENT WITH CHRONIC RENAL FAILURE .....	40
<i>Akinshevich I.Yu., Shapovalova E.Yu.</i> DYNAMICS OF CHANGES OF GLYCOGEN AND GLYCOPROTEINS IN THE CELLS OF THE RAT KIDNEY, DEVELOPING NORMALLY AND UNDER THE INFLUENCE OF ANGIOTENSIN-CONVERTING ENZYME INHIBITORS .....	42
<i>Alexeyenko N.O., Hushcha S.H., Yaroshenko N.O.</i> EXPERIMENTAL STUDIES OF THE EFFECT OF THE MINERAL WATER “SVALIAVS'KA” ON THE FUNCTIONAL STATE OF THE KIDNEYS UNDER THE CONDITIONS OF SIMULATING CHRONIC IMMOBILIZATION-MENTAL STRESS .....	45
<i>Bachinsky N.G., Gikavy V.I., Pogonya I.N.</i> PATHOGENETIC ACTION OF ENTOMOLOGICAL DRUGS IN CHRONIC HEPATITES OF DIVERSE ETIOLOGY.....	47
<i>Bilal I.M., Ostapenko A.O., Romanenko M.I.</i> THE EFFECT OF DERIVATIVE 7- $\beta$ -HYDROXY- $\gamma$ -(MONO- AND DICHLOROPHENOXY) PROPYLXANTHINE HYDROXYPROPYLXANTHINE ON THE RENAL FUNCTION .....	50

<b>Bodrug Ye.G., Gonchar V.I., Scutar K.D.</b> THE STATE OF THE PROOXIDANT SYSTEM IN THE KIDNEYS UNDER THE INFLUENCE OF ENTEROSORPTION AND HYPERBARIC OXYGENATION.....	52
<b>Boichuk T.M., Kishkan I.H.</b> THE FUNCTIONAL CONDITION OF THE KIDNEYS IN CASE OF A COMBINED USE OF XANTHINOL NICOTINATE WITH L-ARGININE .....	55
<b>Boichuk T.M., Petryshen O.I., Chernikova H.M., Kopchuk T.H., Khodorovs'ka A.A.</b> A CHANGE OF PRINCIPAL FUNCTIONAL INDICES OF THE KIDNEYS AS A RESPONSE TO A MORPHOLOGICAL REARRANGEMENT .....	57
<b>Borys R.M.</b> THE EXCRETORY FUNCTION OF THE KIDNEYS IN RATS WITH ANEMIA AND COLONOGENIC PERITONITIS .....	59
<b>Brin V.B., Albegova Zh.K., Moldovan T.V., Albegova N.R., Botsieva N.V.</b> PROPHYLAXIS OF THE NEPHROTOXIC ACTION OF NICKEL CHLORIDE BY MEANS OF THE NANOCOMPOSITE NATURAL SORBENT – IRLIT CLAY .....	62
<b>Buzoieva M.R., Brin V.B.</b> A STUDY OF THE EFFECT OF AN INTRAGASTRIC ADMINISTRATION OF COBALT CHLORIDE ON THE KIDNEY FUNCTION UNDER THE CONDITIONS OF CHANGED CALCIUM HOMEOSTASIS .....	64
<b>Bulyk R.Ye., Zamorskii I.I., Pishak V.P.</b> PARTICIPATION OF PINEAL GLAND PEPTIDES IN PROVIDING THE FUNCTIONS OF THE PHOTOPERIODIC SYSTEM OF THE BRAIN AND KIDNEYS (REVIEW OF LITERATURE AND OWN RESEARCHES).....	67
<b>Vlasyk L.I., Andriychuk N.Y.</b> TO THE PROBLEM OF AN ASSESSMENT OF NEPHROTOXICITY OF NANOPARTICLES AND NANOMATERIALS.....	71
<b>Voloshchuk N.I.</b> VASCULAR MECHANISMS OF FORMING GENDER DIFFERENCES OF DICLOPHENAC NEPHROTOXICITY IN RATS.....	73
<b>Haina Zh.M., Kosuba R.B.</b> SEX FACTOR IN A STUDY OF THE MILDRONATE EFFECT ON THE RENAL FUNCTION .....	77
<b>Gozhenko A.I., Zhigalina-Grytsenyuk M.S.</b> PREVENTIVE MECHANISMS OF REGULATING WATER-SALT METABOLISM IN THE LIGHT OF THE THEORY OF FUNCTIONAL SYSTEMS .....	80
<b>Gozhenko A.I., Susla O.B., Sydorenko O.L.</b> THE EFFECT OF ARGININE GLUTAMATE AND MELDONIUM COMBINATION ON CHRONIC INFLAMMATION AND THE ENDOTHELIAL FUNCTION IN PATIENTS WITH CARDIAC VALVE CALCIFICATION ON THE PREDIALYSIS STAGE OF CHRONIC KIDNEY DISEASE.....	83
<b>Goransky A.I., Vinogradova I.A.</b> CHANGES OF THE OSMO- AND ION-REGULATING FUNCTIONS OF THE KIDNEYS IN RATS WITH A DIFFERENT FUNCTIONAL CONDITION OF THE EPIPHYSIS .....	88
<b>Gorobets O.P., Gozhenko A.I., Goydyk V.S.</b> FEATURES OF HIV-ASSOCIATED NEPHROPATHY, DEPENDING ON THE DEGREE OF IMMUNOLOGICAL INSUFFICIENCY.....	91
<b>Horoshko O.M.</b> THE IMPACT OF CORVITIN AND LIPOFLAVON ON THE TISSUE PROTEOLYTIC ACTIVITY IN RATS.....	93
<b>Horchakova N.A., Dovgan R.S., Briuzgina T.S.</b> THE EFFECT OF BIPROLOL ON THE LIPIDS OF THE KIDNEYS OF RATS WITH SPONTANEOUS ARTERIAL HYPERTENSION.....	96
<b>Hryhorieva Ye.M.</b> CLINICAL EFFICACY OF NEPHROTECT, WHILE CORRECTING NUTRITIONAL DISORDERS IN PATIENTS ON HEMODIALYSIS .....	98
<b>Grishina T.R., Gromova O.A., Grustlivaya U.Ye., Kalacheva A.G.</b> THE INFLUENCE OF A HYPERSODIUM DIET AND DIURETICS ON THE ELEMENT STATUS IN RATS .....	101
<b>Hubina N.V., Kupnovyts'ka I.H., Mishuk V.H.</b> THE INFLUENCE OF ANTIHYPERTENSIVE THERAPY ON THE STATE OF ELECTROLYTE METABOLISM COMBINED WITH CHRONIC RENAL DISEASE .....	103
<b>Davydenko I.S., Davydenko O.M.</b> HISTOCHEMICAL PECULIARITIES OF PROTEIN OXIDATIVE MODIFICATION IN THE CELLS OF THE RENAL GLOMERULE IN ACUTE POSTINFECTIONAL GLOMERULONEPHRITIS.....	106

<i>Drogovoz S.M., Kononenko A.V., Timofeyev M.P., Dmitriyenko S.M.</i> CHRONOBIOLOGICAL, CHRONOPATHOLOGICAL AND CHRONOPHARMACOLOGICAL CHARACTERISTICS IN NEPHROLOGY .....	108
<i>Dubischev A.V., Osipova A.A., Osipov A.O.</i> A SEARCH FOR PERSPECTIVE TETRAHYDRO-PYRIMIDINES WITH THE ANTIMICROBIAL PROPERTIES.....	110
<i>Yel'sky V.N., Shamrayev S.N., Krivobok A.G., Sokhin S.A.</i> ETIOLOGICAL STRUCTURE OF INFECTION WITH CHRONIC CALCULOUS PYELONEPHRITIS, DEPENDING ON THE TYPE OF INFLAMMATION IN THE KIDNEYS.....	113
<i>Yermolenko T.I., Zupanets I.A.</i> AN INVESTIGATION OF THE INFLUENCE OF A NEW ORIGINAL DRUG "FLAROSUCCIN" ON THE COURSE OF EXPERIMENTAL UROLITHIASIS .....	116
<i>Zharikov A.Yu., Briukhanov V.M., Lampatov V.V.</i> PHARMACOLOGICAL STIMULATION OF PROTHROMBIN SYNTHESIS – A NEW APPROACH TO THE TREATMENT OF UROLITHIASIS .....	118
<i>Zahaiko A.L., Fylymonenko V.P., Kravchenko H.B., Kochubei Yu.I.</i> THE INFLUENCE OF POLYPHENOLIC CONCENTRATES FROM GRAPE SEEDS ON THE PARAMETERS OF NITROGEN METABOLISM IN THE RAT KIDNEYS UNDER STRESS.....	120
<i>Zaitceva E.N., Dubishchev A.V.</i> THE INFLUENCE OF ARTIFICIAL GRAVITY 2G ON THE EXCRETORY FUNCTION OF THE KIDNEYS .....	123
<i>Zaytseva Ye.N., Dubishchev A.V.</i> THE INFLUENCE OF INCREASED GRAVITY 3G AND 4G ON THE EXCRETORY FUNCTION OF THE KIDNEYS.....	125
<i>Zamorskii I.I., Kosuba R.B., Kishkan I.G., Gerush O.V., Goroshko A.M., Kukovskaya I.L., Petryuk A.E., Filipets N.D.</i> A COMPARATIVE INFLUENCE OF CARDIOVASCULAR DRUGS ON THE FUNCTIONAL STATUS OF THE KIDNEYS IN AN EXPERIMENT .....	128
<i>Zamorskii I.I., Pasevych S.P.</i> LIPID AND PROTEIN PEROXIDATION IN THE KIDNEYS AND THE BLOOD PLASMA OF RATS UNDER THE CONDITIONS OF CHRONIC HYPOXIA .....	132
<i>Zeleniuk V.H., Zamorskii I.I., Horoshko O.M.</i> THE EFFECT OF STATINS ON THE RENAL FUNCTION IN RATS IN CASE OF A SINGLE ADMINISTRATION AGAINST A BACKGROUND OF RHABDOMYOLYTIC ACUTE RENAL FAILURE .....	135
<i>Zub L.O., Akenteva M.S.</i> A CHARACTERISTIC OF THE LIPID PROFILE IN PATIENTS WITH DIABETIC NEPHROPATHIES OF THE III <sup>d</sup> -IV <sup>th</sup> STAGE AND CONCOMITANT OBESITY .....	138
<i>Kvasnyts'ka O.B.</i> POSSIBILITIES OF WATER-LOADING IN DIAGNOSTICS OF HEPATORENAL SYNDROME IN PATIENTS WITH CHRONIC HEPATITIS.....	140
<i>Korniienko V.I.</i> THE INFLUENCE OF BENFURAM ON THE WATER-ELECTROLYTE BALANCE AND THE FILTERING FUNCTION OF THE RAT KIDNEYS UNDER THE CONDITIONS OF WATER AND SALT LOADING .....	142
<i>Korniienko V.I., Samura B.A.</i> RESEARCH OF THE BENFURAM INFLUENCE ON THE WATER-ELECTROLYTE BALANCE AND FILTERING FUNCTION OF THE RAT KIDNEYS UNDER THE CONDITIONS OF SPONTANEOUS DIURESIS.....	144
<i>Kukovs'ka I.L.</i> CHANGES OF THE FUNCTIONAL CONDIRTION OF THE KIDNEYS IN RATS UNDER THE INFLUENCE OF A SYNTHETIC ANALOG OF LEUCINE-ENKEPHALIN DALARGIN IN THE PRESENCE OF A REDUCED ACTIVITY OF THE RENIN-ANGIOTENSIN-ALDOSTERONE SYSTEM .....	146
<i>Kuprash L.P., Bezverkhaya I.S., Sharabura L.B., Panteleimonova T.N., Gudarenko S.A.</i> AGE-SPECIFIC PECULIARITIES OF WATER-ELECTROLYTE EXCHANGE REGULATION (AN EXPERIMENTAL RESEARCH) .....	148
<i>Loboda O.M.</i> APPROACH TO THERAPY OF RESISTANT ARTERIAL HYPERTENSION IN PATIENTS WITH CHRONIC KIDNEY DISEASE ST. I-III.....	152
<i>Mamchur V.I., Khomyak N.V., Opryshko V.I., Khomyak Ye.V., Skvirskaya K.O., Shpak L.I., Berezhnaya L.B.</i> ANTIBIOTICS: AGE-SPECIFIC ASPECTS OF NEPHROTOXICITY .....	155

<i>Martyniv I.V., Kupnovyts'ka I.H.</i> THE EFFECT OF HOMOCYSTEINE ON THE COURSE OF ARTERIAL HYPERTENSION .....	157
<i>Maslova N.F., Shalomay A.S.</i> PHARMACOLOGICAL PROPERTIES OF FLAROSUCCIN, THE NEW COMBINED DRUG FOR PREVENTING AND REMOVAL OF CALCULI .....	161
<i>Mikhal's'kyi A.V.</i> CHANGES OF THE RENAL ACTIVITY WITH A VARYING VELOCITY OF INTRAVENOUS FLUID ADMINISTRATION .....	163
<i>Monatko E.V., Podpletnyia E.A.</i> EXPERIMENTAL STUDY OF THE WATERMELON LYOPHILIC POWDER AS A POTENTIAL AGENT OF THE DIURETIC ACTION .....	166
<i>Moroz T.P., Zub L.O.</i> THE ROLE OF TRANSFORMING GROWTH FACTOR - $\beta$ AND $\beta$ 2-MICROGLOBULIN IN THE PROGRESSING OF THE CHRONIC KIDNEY DISEASE .....	168
<i>Moskalenko A.M., Gozhenko A.I., Shafran L.M., Sirman V.M.</i> HYPERSODIUM DRINKING REGIMEN AS A METHOD OF NEPHROPROTECTION DURING A REMOTE PERIOD AFTER CISPLATIN CHEMOTHERAPY .....	170
<i>Nefiodov A.A., Mamchur V.I.</i> PHARMACOLOGY OF SPASMOLYTICS: THE ROLE AND PLACE IN THERAPY OF RENAL COLIC .....	172
<i>Nechytailo D.Yu.</i> THE ROLE OF RENAL PATHOLOGY IN THE FORMATION OF ARTERIAL HYPERTENSION IN SCHOOLCHILDREN .....	175
<i>Nykula T.D., Moiseienko V.O., Bychkov O.A.</i> CHRONIC RENAL FAILURE - PATHOGENETIC ASPECTS OF PROGRESSION AND POSSIBILITIES OF PHARMACOLOGIC CORRECTION .....	178
<i>Petrenko A.G.</i> THE MOLECULAR MECHANISMS OF ALKALOSIS COMPENSATION.....	181
<i>Pishak V.P., Kryvchanska M.I., Hrytsiuk M.I., Lomakina Yu.V., Khomenko V.H.</i> INDICES OF THE RENAL FUNCTIONS UNDER THE STANDARD LIGHTING AND ANAPRILINUM ACTION .....	183
<i>Pokrovsky M.V., Kochkarov V.I., Pokrovskaya T.G., Bratchikov O.I., Dolzhikova I.N., Myagchenko S.V., Filimonov V.A.</i> EXPRESSION OF ENDOGLIN AND ENDOTHELIAL NO-SYNTASE IN THE KIDNEYS WITH DISTANT AND PHARMACOLOGICAL PRECONDITIONING .....	185
<i>Pokrovsky M.V., Kochkarov V.I., Pokrovskaya T.G., Bratchikov O.I., Dolzhikova I.N., Myagchenko S.V., Filimonov V.A.</i> THE LEVEL OF EXPRESSION OF CYCLOOXYGENASE-2 IN THE KIDNEYS AFTER ISCHEMIA-REPERFUSION AND AGAINST A BACKGROUND OF DISTANT AND PHARMACOLOGICAL PRECONDITIONING .....	188
<i>Rohovyi Yu.Ye., Kolesnik O.V.</i> THE EFFECT OF NEGATIVE REDOX POTENTIAL WATER UPON THE RENAL FUNCTION IN INTACT RATS.....	191
<i>Rohovyi Yu.Ye., Slobodian K.V., Filipova L.O.</i> THE RENAL FUNCTION IN SEXUALLY MATURE AND SEXUALLY IMMATURE RATS WITH CORROSIVE SUBLIMATE NEPHROPATHY WHEN LOADING WITH A 3 % SODIUM CHLORIDE SOLUTION UNDER THE CONDITIONS OF BLOCKING RENAL PROSTAGLANDINS BY INDOMETACIN .....	194
<i>Romashkina O.A., Piskun R.P.</i> CHANGES OF THE RENAL STRUCTURE IN EXPERIMENTAL ATHEROSCLEROSIS AND IN ITS GENE CORRECTION .....	198
<i>Savchuk V.N.</i> A DIFFERENTIATED EVALUATION OF PROINFLAMMATORY CYTOKINES, DEPENDING ON THE DEGREE OF SEVERITY OF ANAEMIA .....	201
<i>Svirs'kyi O.O., Panov B.V., Savyts'kyi I.V., Hozhenko O.A., Ilika V.H., Balaban S.V., Matveiev O.H.</i> THE EFFECT OF WATER-ELECTROLYTE METABOLISM ON THE FUNCTIONAL CONDITION OF THE KIDNEYS IN HEALTHY GRAVIDAS AND IN GESTOSIS .....	203
<i>Semenenko S.B., Bulyk R.Ye., Timofiychuk I.R., Yasins'ka O.V., Semenenko V.V.</i> PATHOPHYSIOLOGICAL MECHANISMS OF DISTURBANCES OF THE EXCRETORY FUNCTION OF THE KIDNEYS UNDER THE CONDITIONS OF PINEAL HYPOFUNCTION AGAINST A BACKGROUND OF MONOOXIDE NITROGEN SYNTHESIS BLOCKING.....	206

<i>Syrova A.O., Zviahintseva T.V.</i> EXPERIMENTAL STUDY OF THE INFLUENCE OF «MIGREPINE» ON THE KIDNEYS .....	208
<i>Sirman V.M.</i> MECHANISMS OF THE INFLUENCE OF THE PROGENITOR CELLS OF THE RAT EMBRYO ON THE KIDNEYS IN PEARSON'S ADJUVANT ARTHRITIS .....	210
<i>Stepan V.T., Fedoruk O.S., Tiulienieva O.A.</i> PATHOMORPHOLOGIC SUBSTANTIATION OF CONSERVATIVE TREATMENT OF ACUTE PYOINFLAMMATORY DISEASES OF THE KIDNEYS AND PARANEPHRIC ADIPOSE TISSUE .....	213
<i>Talalayeva O.S., Mishchenko N.P.</i> THE EFFECT OF HISTOCHROME ON THE WATER AND SALT EXCHANGE IN AN EXPERIMENT .....	218
<i>Tkachuk S.S., Havaleshko V.P.</i> INTRARENAL FEATURES OF LIPID PEROXIDATION AND ANTIOXIDANT DEFENCE IN RATS WITH STREPTOZOTOCIN-INDUCED DIABETES, COMPLICATED WITH ISCHEMIC-REPERFUSION BRAIN DAMAGE .....	220
<i>Fedoruk O.S., Gozhenko A.I.</i> CLINICOLABORATORY PECULIARITIES OF THE PERIOD OF SECONDARY OLIGURIA IN THE DEVELOPMENT OF ACUTE RENAL FAILURE .....	224
<i>Fedoruk O.S., Stepanchenko M.S., Stepan V.T.</i> ACUTE SECONDARY PYELONEPHRITIS MODELING IN RATS .....	226
<i>Filipets' N.D.</i> THE STATE OF RENAL PROCESSES AFTER AN ACTIVATION OF ADENOSINE TRIPHOSPHATE SENSITIVE POTASSIUM CHANNELS BY FLOCALIN UNDER THE CONDITIONS OF THE FORMATION OF SUBLIMATE NEPHROPATHY .....	229
<i>Tsubanova N.A., Shtrygol S.Yu.</i> PROTECTIVE EFFECT OF SPIROCYCLIC OXINDOLE DERIVATIVE IN THE CONDITIONS OF ETHYLENEGLYCOLIC NEPHROPATHY MODEL .....	231
<i>Chekman I.S.</i> NANOTECHNOLOGIES, NANOPHARMACOLOGY, THE APPLICATION OF NANODRUGS IN UROLOGY .....	234
<i>Shafran L.M., Samokhina N.A.</i> A STUDY OF THE NEPHROPROTECTIVE EFFECT OF BILBERIES IN EXPERIMENTAL METALLONEFROPATHIES .....	235
<i>Shynkariuk V.H., Zamorskii I.I., Povar M.A.</i> THE STATE OF THE ACID-REGULATING RENAL FUNCTION IN CASE OF GLYCEROL-INDUCED ACUTE RENAL INSUFFICIENCY UNDER VARYING LIGHTING CONDITIONS AGAINST A BACKGROUND OF ADMINISTERING THE HORMONE OF THE PINEAL GLAND – MELATONIN .....	238
<i>Shifris I.M.</i> FEATURES OF CARRIAGE OF OPPORTUNISTIC MICROORGANISMS AND THE MONOCYTE-MACROPHAGE IMMUNITY LINK IN HEMODIALYSIS PATIENTS .....	244
<i>Shudrova T.S., Zamorskii I.I.</i> THE USE OF THE SUCCINIC ACID IN MULTIMODALITY THERAPY OF KIDNEY PATHOLOGY .....	246
<i>Yakovleva L.V., Chorna N.S., Babenko D.M.</i> THE STATE OF THE PROOXIDANT-ANTIOXIDANT SYSTEM AND THE RENAL FUNCTION IN RATS UNDER THE INFLUENCE OF A THICK EXTRACT OF LEAVES OF THE SILVER BIRCH LEAVES AGAINST A BACKGROUND OF CARBON TETRACHLOR METHANE INTOXICATION .....	249