

НЕФРОЛОГИЯ NEPHROLOGY

Журнал «Нефрология» входит в «Перечень российских рецензируемых научных журналов, в которых должны быть опубликованы основные научные результаты диссертаций на соискание ученых степеней доктора и кандидата наук (редакция 01.12.2015 года)».

Журнал включен в базу данных лучших научных журналов России Russian Science Citation Index (RSCI) на платформе Web of Science

«Nephrology» medical journal is included in the list of russian peer-reviewed scientific journals in which the chief scientific results of doctoral and post doctoral (PhD) dissertations should be published (01.12.2015 year). The journal is included in the database Russian Science Citation Index (RSCI) on the platform Web of Science, consisting best scientific journals of Russia

RUSSIAN FEDERATION ASSOCIATION OF NEPHROLOGIST
PAVLOV FIRST SAINT-PETERSBURG STATE MEDICAL UNIVERSITY
SPC "Nephron"

NEPHROLOGY

SCIENTIFIC PRACTICAL JOURNAL

ESTABLISHED IN NOVEMBER 1996

"NEPHROLOGY" MEDICAL JOURNAL IS INCLUDED IN THE LIST OF RUSSIAN PEER-REVIEWED SCIENTIFIC JOURNALS IN WHICH THE CHIEF SCIENTIFIC RESULTS OF DOCTORAL DISSERTATIONS SHOULD BE PUBLISHED (07.12.2015 YEAR)

EDITOR-IN-CHIEF

Prof. A.V. SMIRNOV, MD, PhD, DSC (St-Petersburg)

VICE EDITORS

Prof. E.M. SHILOV, MD, PhD, DSC (Moscow)
Prof. V.A. DOBRONRAVOV, MD, PhD, DSC (St-Petersburg)
Prof. A.Sh. RUMYANTSEV, MD, PhD, DSC (St-Petersburg)

EDITORIAL BOARD

Prof. S.Kh.Al-Shukri, MD, PhD, DSC (St-Petersburg)
Prof. A.L. Arieu, MD, PhD, DSC (St-Petersburg)
Prof. S.Ph.Bagnenko MD, PhD, DSC, member of the RAS (St-Petersburg)
Prof. M.M.Batyushin, MD, PhD, DSC (Rostov)
Prof. I.N.Bobkova, MD, PhD, DSC (Moscow)
Prof. V.M.Ermolenko, MD, PhD, DSC (Moscow)
Prof. A.M.Essaian, MD, PhD, DSC (St-Petersburg)
Prof. Ya.F.Zverev, MD, PhD, DSC (Barnaul)
Prof. I.G.Kayukov, MD, PhD, DSC (St-Petersburg)
Prof. N.A.Mukhin, MD, PhD, DSC, member of the RAS (Moscow)
Prof. A.V.Nabokov, PhD, professor (Germany)
Prof. N.D.Savenkova, MD, PhD, DSC (St-Petersburg)
Prof. E.M.Shilov, MD, PhD, DSC (Moscow)
Prof. A.N.Shishkin, MD, PhD, DSC (St-Petersburg)
Prof. A.M.Shutov, MD, PhD, DSC (Ulyanovsk)
Prof. A.A.Totolyan, MD, PhD, DSC, corresponding member of the RAS (St-Petersburg)
Prof. V.L.Emanuel, MD, PhD, DSC (St-Petersburg)
Prof. O.D.Yagmourov, MD, PhD, DSC (St-Petersburg)

EXECUTIVE SECRETARY

I.I. Trofimenko, PhD, associate professor (St-Petersburg)

EXECUTIVE MANAGING EDITOR

A.V.Karunnaya (St-Petersburg)

EDITORIAL COUNCIL

Prof. A.I. Gozhenko, MD, PhD, DSC (Odessa, Ukraine), Prof. K.Ya. Gurevich, MD, PhD, DSC (St.Petersburg, Russia), Prof. T.V.Zhdanova, MD, PhD, DSC (Ekaterinburg, Russia), Prof. I.V.Zimin, MD, PhD, DSC (St.Petersburg, Russia), Prof. D.D.Ivanov, MD, PhD, DSC (Kiev, Ukraine), Prof. A.J.Karabaeva, MD, PhD, DSC (Alma-Ata, Russia), Prof. V. Kleim, MD, PhD (Hanover-Muenden, Germany), Prof. O.B. Kuzmin, MD, PhD, DSC (Orenburg, Russia), Prof. S.V.Lapin, PhD, scientific staff (St.Petersburg, Russia), Prof. B.G.Lukichev, MD, PhD, DSC (St.Petersburg, Russia), Prof. O.A.Nagibovich, MD, PhD, DSC (St.Petersburg, Russia), Prof. Yu.V. Natchin, MD, PhD, member of the RAS (Moscow), Prof. D.N. Pascalev, MD, PhD, DSC (Varna, Bulgaria), Prof. N.N. Smirnova, MD, PhD, DSC (St.Petersburg, Russia), Prof. A.V. Sukaloo, MD, PhD, DSC (Minsk, Byelorussia), Prof. D.Tsakiris, MD, PhD, DSC (Thessaloniki, Greece), Prof. V.N.Tkachuk, MD, PhD, DSC (St.Petersburg, Russia), Prof. N.A. Tomilina, MD, PhD, DSC (Moscow, Russia), Prof. A.F. Yampolsky, MD, PhD, DSC (Krasnodar, Russia)

DIRECTOR OF ENLIGHTENING NON-COMMERCIAL INDEPENDENT ORGANIZATION "NEPHROLOGY"

Prof. A.G.KUCHER, MD, PhD, DSC (St-Petersburg)

Journal "Nephrology" is published since 2005 year by independent non-profit organisation "Nephrology", which was founded in First Pavlov State Medical University by Scientific and Production Association "Nephron" and North-West Nephrology and Dialysis Association in publishing office "Levsha".

«PUBLISHER
«LEVSHA. ST.PETERSBURG»

ST.PETERSBURG • 2017

НЕФРОЛОГИЯ

НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ РЕЦЕНЗИРУЕМЫЙ ЖУРНАЛ

ОСНОВАН В НОЯБРЕ 1996 года

ЖУРНАЛ ВХОДИТ В «ПЕРЕЧЕНЬ РОССИЙСКИХ РЕЦЕНЗИРУЕМЫХ НАУЧНЫХ ЖУРНАЛОВ, В КОТОРЫХ ДОЛЖНЫ БЫТЬ ОПУБЛИКОВАНЫ ОСНОВНЫЕ НАУЧНЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ ДИССЕРТАЦИЙ НА СОИСКАНИЕ УЧЕНЫХ СТЕПЕНЕЙ ДОКТОРА И КАНДИДАТА НАУК (РЕДАКЦИЯ 07.12.2015 ГОДА)».

ГЛАВНЫЙ РЕДАКТОР

профессор доктор медицинских наук А.В. СМЕРНОВ (Санкт-Петербург)

ЗАМЕСТИТЕЛИ ГЛАВНОГО РЕДАКТОРА

доктор медицинских наук профессор Е.М. ШИЛОВ (Москва),
доктор медицинских наук профессор В.А. ДОБРОНРАВОВ (Санкт-Петербург),
доктор медицинских наук профессор А.Ш. РУМЯНЦЕВ (Санкт-Петербург)

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ

С.Х. Аль-Шукри – доктор медицинских наук профессор (ответственный редактор рубрики «Актуальные проблемы урологии») (Санкт-Петербург), А.Л. Арьев – доктор медицинских наук профессор (ответственный редактор рубрики «Актуальные проблемы гериатрической нефрологии») (Санкт-Петербург), С.Ф. Багненко – доктор медицинских наук профессор, академик РАН (Санкт-Петербург), М.М. Батюшин – доктор медицинских наук профессор (ответственный редактор выпуска журнала работ специалистов Юга России) (Ростов-на-Дону), И.Н. Бобкова – доктор медицинских наук профессор (Москва), В.М. Ермоленко – доктор медицинских наук профессор (Москва), А.М. Есаян – доктор медицинских наук профессор (Санкт-Петербург), Я.Ф. Зверев – доктор медицинских наук профессор (Барнаул), Н.А. Мухин – доктор медицинских наук профессор, академик РАН (Москва), А.В. Набоков – доктор медицинских наук профессор (Германия), Н.Д. Савенкова – доктор медицинских наук профессор (ответственный редактор выпуска журнала специалистов по педиатрической нефрологии) (Санкт-Петербург), И.Г. Каюков – доктор медицинских наук профессор (Санкт-Петербург), А.А. Тотолян – доктор медицинских наук профессор, член-корреспондент РАН (Санкт-Петербург), А.Н. Шишкин – доктор медицинских наук профессор (Санкт-Петербург), А.М. Шутов – доктор медицинских наук профессор (Ульяновск), В.Л. Эмануэль – доктор медицинских наук профессор (Санкт-Петербург), О.Д. Ягмуров – доктор медицинских наук профессор (Санкт-Петербург).

ОТВЕТСТВЕННЫЙ СЕКРЕТАРЬ

И.И. Трофименко – кандидат медицинских наук доцент (Санкт-Петербург)

ЗАВЕДУЮЩАЯ РЕДАКЦИЕЙ

А.В. Карунная (Санкт-Петербург)

РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ

А.И. Гоженко (Одесса, Украина) – доктор медицинских наук профессор; К.Я. Гуревич (Санкт-Петербург, Россия) – доктор медицинских наук профессор; Т.В. Жданова (Екатеринбург, Россия) – доктор медицинских наук профессор; И.В. Зимин (Санкт-Петербург, Россия) – доктор исторических наук профессор; Д.Д. Иванов (Киев, Украина) – доктор медицинских наук профессор; А.Ж. Карабаева (Алма-Ата, Казахстан) – доктор медицинских наук профессор; Ф. Клим (Ганновер-Мюнден, Германия) – доктор медицинских наук профессор; О.Б. Кузьмин (Оренбург, Россия) – доктор медицинских наук профессор; С.В. Лапин (Санкт-Петербург, Россия) – кандидат медицинских наук старший научный сотрудник; Б.Г. Лукичев (Санкт-Петербург, Россия) – доктор медицинских наук профессор; О.А. Нагибович (Санкт-Петербург, Россия) – доктор медицинских наук профессор; Ю.В. Наточин (Санкт-Петербург, Россия) – доктор медицинских наук профессор, академик РАН; Д.Н. Паскалев (Варна, Болгария) – доктор медицинских наук профессор; Н.Н. Смирнова (Санкт-Петербург, Россия) – доктор медицинских наук профессор; А.В. Сукало (Минск, Белоруссия) – доктор медицинских наук профессор, член-корреспондент НАН Беларуси; Д. Тзакирис (Фессалоники, Греция) – доктор медицинских наук профессор; В.Н. Ткачук (Санкт-Петербург, Россия) – доктор медицинских наук профессор; Н.А. Томилина (Москва, Россия) – доктор медицинских наук профессор; А.Ф. Ямпольский (Краснодар, Россия) – доктор медицинских наук профессор

Директор просветительской автономной некоммерческой организации
«Нефрология» А.Г. КУЧЕР, доктор медицинских наук профессор
(Санкт-Петербург)

«ИЗДАТЕЛЬСТВО
«ЛЕВША. САНКТ-ПЕТЕРБУРГ»

САНКТ-ПЕТЕРБУРГ • 2017

Том 21 • № 1 • 2017

ВНИМАНИЮ ЧИТАТЕЛЕЙ

Дорогие коллеги!

Наш журнал выходит 6 раз в год.

Для подписки Вы можете пользоваться услугами не только Агентства «Роспечать», но и заказать журнал на почте по каталогу «Пресса России», подписной индекс **43280**, а также на сайте **www.akc.ru**.

Как и раньше, Вы можете оформить подписку на журнал в почтовых отделениях по каталогам «Роспечати».

Подписные индексы:

- для индивидуальных подписчиков: на полугодие индекс – 45860;
- для индивидуальных подписчиков: годовой индекс – 47959;
- для организаций: на полугодие индекс – 45861;
- для организаций: годовой индекс – 80256.

По вопросам размещения рекламы обращаться по тел.: +7-921-392-34-34 или e-mail: orishack@nephron.ru Оришак Денис Константинович

Корректор Л.Н. Агапова
Переводчик К. Горбачёва
Художественное оформление обложки **А.И. Приймак**
Компьютерная верстка Н.В. Горожий

Журнал зарегистрирован Федеральной службой по надзору
за соблюдением законодательства в сфере
массовых коммуникаций и охране культурного наследия.
Свидетельство ПИ № ФС77-21632 от 22.08.2005.
Сдан в набор 14.12.2016. Подписан в печать 27.01.2017.
Формат бумаги 60х90½. Бумага офсетная.
Печать офсетная. Печ. л. 15,5. Тираж 800 экз.
Цена свободная.

Адрес редакции: 197101, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, дом 17,
ПСПбГМУ им. акад. И.П. Павлова, корпус 54, редакция журнала «Нефрология»
Телефон: (812) 338-69-01; факс (812) 338-69-15
E-mail: journal@nephrolog.ru; интернет-сайт: <http://journal.nephrolog.ru>

Издатель: ООО «Издательство «Левша. Санкт-Петербург».
197376, Санкт-Петербург, Аптекарский пр., д. 6,
тел./факс: (812) 234-54-36, 234-13-00. E-mail: levsha@levshaprint.ru

Типография: ООО «Издательство «Левша. Санкт-Петербург».
197376, Санкт-Петербург, Аптекарский пр., д. 6,
тел./факс: (812) 234-54-36, 234-13-00. E-mail: levsha@levshaprint.ru

18+

© НЕФРОЛОГИЯ, 2017

Никакая часть настоящего издания ни в каких целях не может быть воспроизведена в какой бы то ни было форме и какими бы то ни было средствами, будь то электронные или механические, включая фотокопирование и запись на магнитный носитель, если на то нет письменного разрешения редакции. Точка зрения авторов может не совпадать с мнением редакции. Редакция не несет ответственности за рекомендации по диагностике и лечению, данные авторами.

УЧЕБНО-ПРОИЗВОДСТВЕННЫЙ ПЛАН НА 2017 ГОД**КАФЕДРА НЕФРОЛОГИИ И ДИАЛИЗА
ФПО ПСПБГМУ им. акад. И.П. ПАВЛОВА**

№ п/п	Название цикла	Вид обучение	Контингент слушателей	Дата проведения цикла (начало–окончание)	Кол-во слушателей	Продолжительность обучения
1	«Избранные вопросы терапии с основами нефрологии»	ТУ	Терапевты	16.01.2017 – 11.02.2017	21	144 часа
2	«Клиническая нефрология и диализ»	ТУ	Нефрологи	16.01.2017 – 11.03.2017	15	288 часов
3	«Нефрология»	ПП	Терапевты, педиатры, хирурги, детские хирурги, урологи, анестезиологи-реаниматологи, врачи общей практики	16.01.2017 – 22.04.2017	6	504 часа
4	«Избранные вопросы терапии с основами нефрологии»	ТУ	Терапевты	13.03.2017 – 08.04.2017	21	144 часа
5	«Клиническая нефрология и диализ»	ТУ	Нефрологи	13.03.2017 – 06.05.2017	15	288 часов
6	«Нефрология»	ПП	Терапевты, педиатры, хирурги, детские хирурги, урологи, анестезиологи-реаниматологи, врачи общей практики	13.03.2017 – 17.06.2017	6	504 часа
7	«Сестринское дело в нефрологии и диализе»	ТУ	Медицинские сестры нефрологических и диализных отделений	15.05.2017 – 10.06.2017	15	144 часа
8	«Избранные вопросы терапии с основами нефрологии»	ТУ	Терапевты	11.09.2017 – 07.10.2017	21	144 часа
9	«Клиническая нефрология и диализ»	ТУ	Нефрологи	11.09.2017 – 04.11.2017	15	288 часов
10	«Нефрология»	ПП	Терапевты, педиатры, хирурги, детские хирурги, урологи, анестезиологи-реаниматологи, врачи общей практики	11.09.2017 – 16.12.2017	6	504 часа
11	«Сестринское дело в нефрологии и диализе»	ТУ	Медицинские сестры нефрологических и диализных отделений	13.11.2017 – 09.12.2017	15	144 часа

Заведующий кафедрой – профессор д-р мед. наук Есаян Ашот Мовсесович

Тел/факс: +7 (812) 234-91-91

E-mail: essaian.ashot@gmail.com

Зав. учебной частью – доцент канд. мед. наук Яковенко Александр Александрович

E-mail: leptin-rulit@mail.ru

По всем вопросам оформления документов на циклы обращаться

к старшему лаборанту кафедры Нимгировой Айсе Николаевне

Тел: +7 (905) 209-93-73

E-mail: nimgirova@gmail.com

**ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ
ВЫСШЕГО ПРОФЕССИОНАЛЬНОГО ОБРАЗОВАНИЯ
«САНКТ-ПЕТЕРБУРГСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ ПЕДИАТРИЧЕСКИЙ
МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ»
МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

ФАКУЛЬТЕТ ПОСЛЕВУЗОВСКОГО И ДОПОЛНИТЕЛЬНОГО
ПРОФЕССИОНАЛЬНОГО ОБРАЗОВАНИЯ**

ПЛАН на 2016 год

сертификационных циклов повышения квалификации педиатров по нефрологии «Актуальные вопросы педиатрической нефрологии» и профессиональной переподготовки педиатров по нефрологии. Контингент слушателей: педиатры и педиатры-нефрологи поликлиник, нефрологических круглосуточных, дневных стационаров и центров. Профессиональная переподготовка педиатров по нефрологии проводится на базе педиатрического нефрологического отделения клиники ГБОУ ВПО СПбГПМУ Минздрава России.

Сроки проведения сертификационных циклов по педиатрической нефрологии
11.01 – 05.02.2016
11.01 – 29.04.2016 (профессиональная переподготовка)
15.02 – 11.03.2016
16.05 – 10.06.2016
05.09 – 30.09.2016
05.09 – 23.12.2016 (профессиональная переподготовка)
14.11 – 09.12.2016

Деканат факультета послевузовского и дополнительного
профессионального образования ГБОУ ВПО СПбГПМУ,
194100, Санкт Петербург, Литовская ул., дом 2.
Тел./факс: (812) 542-94-80 и (812) 416-54-71
E-mail: gpmafpk@mail.ru

ПЕРЕДОВАЯ СТАТЬЯ

М. де К. ФОНСЕКА, К.Дж. АГУЙАР,
Ж.А. да РОЧА ФРАНКО, Р.Н. ГИНГОЛД, М.Ф. ЛЕЙТЕ
GPR91: расширение представлений о метаболитах
цикла Кребса

ГОЛУБЕВ Р.В., СМІРНОВ А.В.
Расширение представлений о механизмах действия
сукцинатсодержащих диализирующих растворов

ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ
Клинические исследования

ХУДЯКОВА Н.В., БЕЗЗУБОВА Т.Г., ПЧЕЛИН И.Ю.,
ШИШКИН А.Н., СМІРНОВ В.В., ИВАНОВ Н.В.
Оценка системы гемостаза и факторов,
ассоциированных с гиперкоагуляцией, у мужчин
с метаболическим синдромом и начальным
снижением скорости клубочковой фильтрации

АРЬЕВ А.Л., ЧЕСНОКОВ А.А., ДЗАХОВА С.Д.,
ОВСЯННИКОВА Н.А., АРЬЕВА Г.Т.
Мультиморбидность как один из предикторов риска
развития контраст-индуцированной нефропатии
в гериатрической практике

ГОЛОВИНОВА Е.О., БАТЮШИН М.М., ЛЕВИЦКАЯ Е.С.,
ХРИПУН А.В.
Прогностическое значение дисфункции почек
и дисбаланса водных сред организма у больных
с острой коронарной патологией

ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ
Экспериментальные исследования

КАЮКОВ И.Г., ИВАНОВА Г.Т., ЗАРАЙСКИЙ М.И.,
БЕРЕСНЕВА О.Н., ПАРАСТАЕВА М.М., КУЧЕР А.Г.,
СМІРНОВ А.В.
Экспрессия микроРНК-21 в почечной ткани и моче
у крыс с односторонней обструкцией мочеточника

ПЕРФИЛЬЕВ В.Ю., ЗВЕРЕВ Я.Ф., ЖАРИКОВ А.Ю.,
ЛУКЬЯНЕНКО Д.Ю., ЛЫСЕНКО И.В., АТАБАЕВА О.Ш.
Опыт применения пиоглитазона для профилактики и
лечения экспериментального уратного нефролитиаза

ДОЛОМАТОВ С.И., СИПОВСКИЙ В.Г., НОВИКОВ Н.Ю.,
КАСИЧ И.Н., МЫШКО И.В., ДЕРИ К., ЛИТВИНЕНКО А.Н.
Влияние комбинированного введения крысам
тироксина и пропилтиоурацила на структурные
показатели почечной паренхимы

СУЗОПОВ Е.В., ЛЫТАРЬ И.А., ПОПОВЦЕВА А.В.,
КОРЕНОВСКИЙ Ю.В.
Референтные пределы концентрации электролитов в
амниотической жидкости крольчих на сроке
27–28 сут беременности

LEADING ARTICLE

9 M. de C. FONSECA, C.J. AGUIAR,
J.A. da ROCHA FRANCO, R.N. GINGOLD, M.F. LEITE
GPR91: expanding the frontiers of Krebs cycle
intermediates

19 GOLUBEV R.V., SMIRNOV A.V.
Expanding the frontiers of succinate-containing
dialysate's effects

ORIGINAL ARTICLES
Clinical investigations

25 HUDIAKOVA N.V., BEZZUBOVA T.G., PCHELIN I.Y.,
SHISHKIN A.N., SMIRNOV V.V., IVANOV N.V.
Assessment of hemostasis system and factors
associated with hypercoagulation in men with
metabolic syndrome and initial decrease
of glomerular filtration rate

34 ARIEV A.L., CHESNOKOV A.A., DZAKHOVA S.D.,
OVSIANNIKOVA N.A., ARIEVA G.T.
Multimorbidity as one of risk predictors for contrast
induced nephropathy in geriatric practice

39 GOLOVINOVA E.O., BATIUSHIN M.M., LEVITSKAYA E.S.,
KHRIPUN A.V.
Prognostic value of renal dysfunction and the imbalance
of body aquatic environments in patients with acute
coronary pathology

ORIGINAL ARTICLES
Experimental investigations

46 KAYUKOV I.G., IVANOVA G.T., ZARAIKII M.I.,
BERESNEVA O.N., PARASTAEVA M.M., KUCHER A.G.,
SMIRNOV A.V.
Expression miRNA-21 in renal tissue and urine in rats
with unilateral ureteral obstruction

52 PERFILIEV V.Y., ZVEREV Y.F., ZHARIKOV A.Y.,
LUKIYANENKO D.Y., LYSENKO I.V., ATABAEVA O.S.
Experience with the use of pioglitazone for the prevention
and treatment of experimental urate nephrolithiasis

57 DOLOMATOV S.I., SIPOVSKI V.G., NOVIKOV N.Y.,
KASICH I.N., MYSHKO I.V., DERI K., LYTVINENKO A.N.
Influence of combined injection of thyroxine and
propylthiouracilum on structural indicators of renal
parenchyma

68 SUZOPOV E.V., LYTA'R' I.A., POPOVTCEVA A.V.,
KORENOVSKII' Y.V.
Electrolytes concentration reference limits in amniotic
fluid of rabbits on 27–28 day of gestation

ЖУРНАЛ В ЖУРНАЛЕ Актуальные проблемы урологии		JOURNAL IN THE JOURNAL Actual problems of urology
ОСИПОВА Н.А., НИАУРИ Д.А., ГЗГЗЯН А.М., ЭМАНУЭЛЬ В.Л. Анализ функционального состояния почек при недержании мочи у женщин	73	OSIPOVA N.A., NIAURI D.A., GZGZYAN A.M., EMANUEL W.L. Analysis of kidney functional status at urinary incontinence in women
КУТИЛИН Д.С., ДИМИТРИАДИ С.Н., ВОДОЛАЖСКИЙ Д.И., ФРАНЦИЯНЦ Е.М., КИТ О.И. Влияние тепловой ишемии-реперфузии на экспрессию апоптоз-регулирующих генов в почечной ткани больных с почечно-клеточным раком	80	KUTILIN D.S., DIMITRIADI S.N., VODOLAZHISKY D.I., FRANTSIYANTS E.M., KIT O.I. Effect of thermal ischemia-reperfusion on expression of apoptosis-regulating genes in the renal tissue of patients with renal cell carcinoma
ХОЛИМЕНКО И.М., КОНОПЛЯ А.И., БРАТЧИКОВ О.И., БЫСТРОВА Н.А., МАВРИН М.Ю., ШАТОХИН М.Н. Окислительный стресс при остром серозном и гнойном пиелонефрите	87	KHOLIMENKO I.M., KONOPLYA A.I., BRATCHIKOV O.I., BYSTROVA N.A., MAVRIN M.Y., SHATOKHIN M.N. Oxidative stress in acute serous and purulent pyelonephritis
НАБЛЮДЕНИЯ ИЗ ПРАКТИКИ		PRACTICAL NOTES
НИ А., ШУМАТОВА Т.А., ЛУЧАНИНОВА В.Н., ГРИВКОВА Е.В., СЕМЕШИНА О.В. Случай левосторонней окклюзии почечной артерии у ребенка с генетической формой тромбофилии	95	NI A., SHUMATOVA T.A., LUCHANINOVA V.N., GRIVKOVA E.V., SEMESHINA O.V. A case of left-sided occlusion of the renal artery in a child with a genetic form of thrombophilia
ИСТОРИЯ МЕДИЦИНЫ		HISTORY OF MEDICINE
БЕРЕСНЕВА О.Н., ПАРАСТАЕВА М.М. Забывшие страницы истории: А. П. Быстров (1899–1959)	101	BERESNEVA O.N., PARASTAEVA M.M. Forgotten pages of history: A. P. Bystrov (1899–1959)
ПРАВИЛА ДЛЯ АВТОРОВ	110	GUIDELINES FOR AUTHORS

© М. де К. Фонсека, К. Дж. Агуйар, Ж.А. да Роча Франко, Р. Н. Гинголд, М. Ф. Лейте, 2017
УДК 577.352.4 : 612.815

*M. de K. Fonseca¹, К. Дж. Агуйар², Ж.А. да Роча Франко¹, Р.Н. Гинголд¹,
М.Ф. Лейте¹*

GPR91: РАСШИРЕНИЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЙ О МЕТАБОЛИТАХ ЦИКЛА КРЕБСА

¹Отдел физиологии и биофизики Федерального университета Минас-Жерайс, Бразилия, ²центр Университета Estácio de Sá, Бело
Хоризонте, MG, Бразилия

*M. de C. Fonseca¹, C.J. Aguiar², J.A. da Rocha Franco¹, R.N. Gingold¹,
M.F. Leite¹*

GPR91: EXPANDING THE FRONTIERS OF KREBS CYCLE INTERMEDIATES

¹Department of Physiology and Biophysics, Federal University of Minas-Gerais, Brazil, ²Centro Universitário Estácio de Sá, Belo Horizonte, MG, Brazil

РЕФЕРАТ

Цикл лимонной кислоты со времени его открытия рассматривали как центральную часть метаболизма и энергетического гомеостаза клетки. Находясь главным образом в митохондриальном матриксе, некоторые из промежуточных продуктов цикла Кребса присутствуют также и в кровотоке. В настоящее время имеются свидетельства того, что метаболиты цикла Кребса играют важную роль и за пределами цикла. Так, сукцинат является внеклеточным лигандом сопряженного с G-белком рецептора, известного как GPR91, который экспрессирован в почках, печени, сердце, клетках сетчатки и, вероятно, во многих других тканях. Активация сукцинатом GPR91 вызывает целый ряд физиологических и патологических эффектов. Посредством связывания с GPR91 сукцинат участвует в регуляции кровяного давления, подавлении липолиза в белой жировой ткани, развитии васкуляризации сетчатки, гипертрофии миокарда и активации звездчатых клеток печени ишемизированными гепатоцитами. Данный обзор посвящен обсуждению этих эффектов.

Ключевые слова: сукцинат, GPR91, клеточные функции, клеточный сигналинг.

ABSTRACT

Since it was discovered, the citric acid cycle has been known to be central to cell metabolism and energy homeostasis. Mainly found in the mitochondrial matrix, some of the intermediates of the Krebs cycle are also present in the blood stream. Currently, there are several reports that indicate functional roles for Krebs intermediates out of its cycle. Succinate, for instance, acts as an extracellular ligand by binding to a G-protein coupled receptor, known as GPR91, expressed in kidney, liver, heart, retinal cells and possibly many other tissues. Succinate activated GPR91 induces a wide array of physiological and pathological effects. Through GPR91, succinate is involved in functions such as regulation of blood pressure, inhibition of lipolysis in white adipose tissue, development of retinal vascularization, cardiac hypertrophy and activation of stellate hepatic cells by ischemic hepatocytes. Current review is dedicated to discussion of these effects.

Key words: succinate, GPR91, cell functions, cell signaling.

ВВЕДЕНИЕ

Еще в 1920 году Thorsten Thunberg впервые предположил, что сукцинат (янтарная кислота при физиологических значениях pH крови), дикарбоновая кислота, образуется в процессе окисления углеводов [1]. В последующее десятилетие механизм окисления был изучен более подробно благодаря исследованиям Albert von Szent-Györgyi на модели грудной мышцы голубя [2]. Им была открыта роль сукцината как переносчика водорода

при аэробном дыхании [2]. Впоследствии в конце 30-х годов XX века Krebs описал центральную часть процесса аэробного дыхания – цикл Кребса, также называемый циклом трикарбоновых кислот, или циклом лимонной кислоты [3]. С некоторыми последующими дополнениями цикл Кребса остается на сегодняшний день наиболее употребительной биохимической моделью аэробного дыхания [4]. Соответственно на протяжении многих десятилетий сукцинат рассматривали только как промежуточный продукт цикла Кребса, который считали единственным местом его синтеза.

Однако недавние исследования показали, что

M. de C. Fonseca Department of Physiology and Biophysics, Federal University of Minas Gerais, Av. Antonio Carlos 6627, Belo Horizonte, MG, CEP: 31270-901, Brazil. hp.matheus@gmail.com

образование сукцината может происходить и неферментативным образом. Это становится возможным, например, в условиях оксидативного стресса, при котором ряд ферментов цикла Кребса ингибированы, и синтез α -кетоглутарата происходит альтернативным способом, посредством трансаминирования. Накопление α -кетоглутарата в сочетании с инактивацией α -кетоглутаратдегидрогеназы, одного из ферментов цикла Кребса, способствует неферментативному декарбоксилированию α -кетоглутарата с образованием сукцината [5]. Следует отметить, что в 1970 году Krebs указывал, что некоторые метаболиты цикла Кребса, в том числе сукцинат, могут накапливаться в межклеточном пространстве в условиях ишемии, хотя метаболические причины и последствия этого на тот момент не были полностью ясны [6]. Недавно (2014 г.) Chouchani и соавт. описали механизм повышения экстрацеллюлярной концентрации сукцината при ишемии (рис. 1).

Исследования с использованием изотопной ^{13}C -метки показали, что в этих условиях сукцинат генерируется не из глюкозы, глутамата, жирных кислот и γ -аминомасляной кислоты (GABA-шунт) как при нормоксии, а из иных источников. Более того, авторы нашли, что инфузия диметилмалоната, предшественника малоната и конкурентного ингибитора сукцинатдегидрогеназы, снижает накопление сукцината, а также продемонстрировали, что повышение содержания сукцината при ишемии происходит вследствие обратимости действия сукцинатдегидрогеназы, восстанавливающей фумарат (образующийся за счет функционирования малат аспартатного челнока и цикла пуриновых нуклеотидов; оба этих пути активируются в условиях ишемии) до сукцината [7, 8] (см. рис. 1). Таким образом, образование в митохондриях сукцината – важного промежуточного продукта цикла Кребса – может происходить несколькими способами. В условиях недостаточного кровоснабжения концентрация сукцината в крови возрастает; при этом сукцинат образуется за счет биохимических путей, не относящихся к циклу Кребса.

Накопившийся в митохондриальном матриксе сукцинат способен перемещаться в цитозоль при помощи транспортеров дикарбоновых кислот внутренней мембраны митохондрий. На сегодняшний день к таковым относят транспортер сукцинат фумарат/малат SLC25A10 (10-й член 25-го семейства мембранных транспортеров). Вторая фаза переноса, во время которой сукцинат проходит сквозь внешнюю мембрану митохондрий, происходит за счет поринов, белковых каналов,

обеспечивающих неспецифический транспорт веществ с молекулярной массой до 1,5 кДа. Наконец, существует механизм быстрого выведения сукцината из цитозоля в кровоток. Транспортер, белок, называемый INDY (от I'm Not Dead Yet = Я еще не умер; название дано благодаря тому, что снижение экспрессии этого белка увеличивает продолжительность жизни лабораторных животных), является натрий-независимым анионным переносчиком [9] (хотя в предыдущих исследованиях его рассматривали как натрий-зависимый транспортер) [10], переносящим дикарбоновые кислоты и цитрат через клеточную мембрану.

Почему необходимо знать механизмы альтернативных путей синтеза сукцината и его транспорта? Главным образом потому, что сукцинат имеет ряд функций, отличных от участия в цикле Кребса, и часть из них – которым и посвящена данная статья – обусловлены наличием рецепторов, сопряженных с G-белком, известных как GPR91 или SUCNR1, для которых сукцинат является специфическим лигандом [11]. После связывания с этими рецепторами сукцинат проявляет гормоноподобное действие в различных органах и тканях, в числе которых клетки крови, жировая ткань, печень, сердце, почки и сетчатка глаза, причем в почках данные рецепторы экспрессированы в наибольшем количестве [11].

Обзор строения GPR91 и профиля его экспрессии

GPR91 – рецептор, сопряженный с G-белком, лигандом для которого является внеклеточный сукцинат [11, 12]. На основании генетических экспериментов установлено, что ведущая роль в его функционировании принадлежит Arg⁹⁹, His¹⁰³, Arg²⁵² и Arg²⁸¹. Эти аминокислоты расположены в завитках центральной части рецептора таким образом, что образуют положительно заряженную родопсиноподобную структуру, способную притягивать ион сукцината [11]. На рис. 2 показаны результаты компьютерного моделирования структуры GPR91 и возможных мест связывания сукцината.

Несмотря на то, что GPR91 на 33% гомологичен GPR99 (рецептору, взаимодействующему с α -кетоглутаратом), при определении степени аффинности оказалось, что сукцинат взаимодействует только с GPR91, в то время как α -кетоглутарат является лигандом только для GPR99 [11]. Установлено, что EC₅₀ (полумаксимальная эффективная концентрация лиганда) для пары сукцинат-GPR91 составляет 20–50 мкмоль [11]. При этом была исследована аффинность различных веществ, в том числе фармакологических субстан-

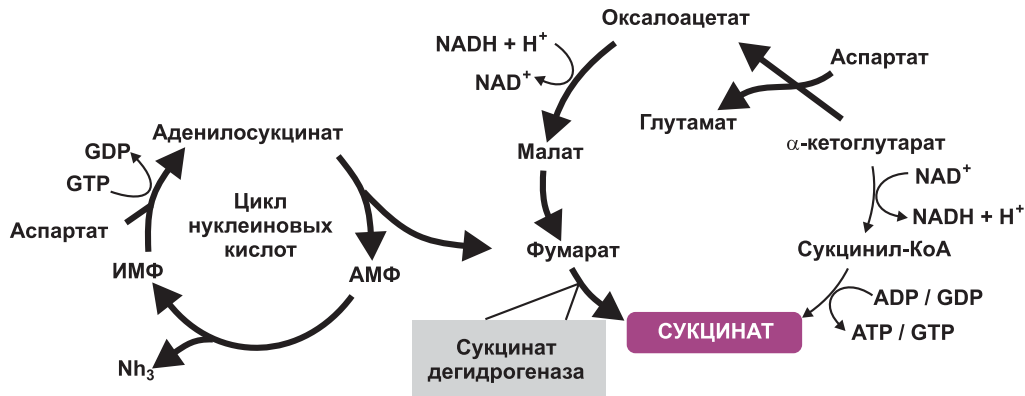


Рис. 1. Схема продукции сукцината при ишемии/реперфузии. Показано, что реверсивное действие сукцинатдегидрогеназы является основной причиной накопления сукцината при ишемии, несмотря на уменьшение, вследствие избытка НАДН, его продукции в регулярном цикле Кребса. Основными источниками фумарата, который затем восстанавливается в сукцинат, являются цикл пуриновых нуклеотидов (на рисунке слева) и малат-аспартатный шунт, что создает картину функционирования цикла Кребса в обратном направлении. АМФ – аденозинмонофосфат; ИМФ – инозинмонофосфат; АТФ, АДФ – аденозинтри- и дифосфат; ГТФ, ГДП – гуанозинтри- и дифосфат; NADH, NAD⁺ – никотинамидадениндинуклеотид в восстановленной и окисленной формах.

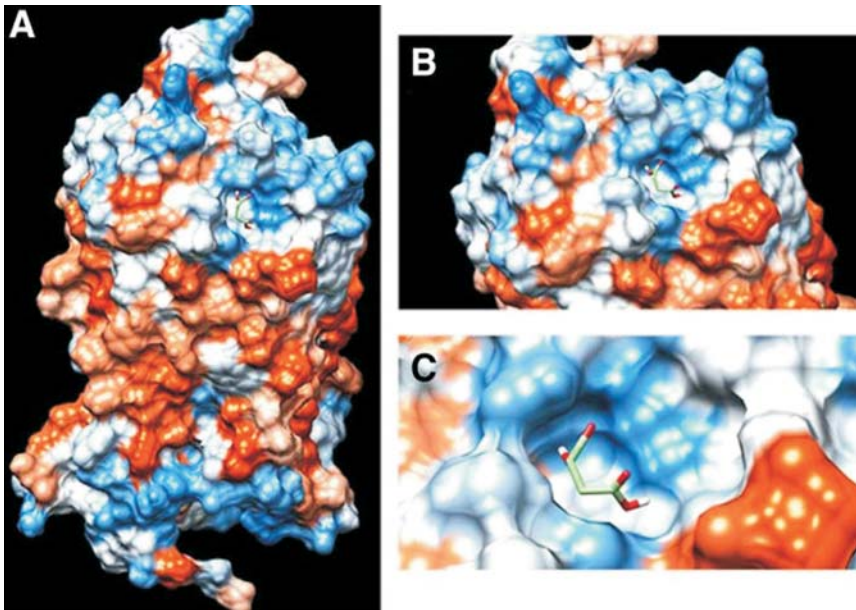


Рис. 2. Компьютерная модель структуры активного центра GPR91 (Website Protein Data Bank, PDB) при последовательном (А, В, С) увеличении. Сукцинат связывается с рецептором за счет разности электростатических потенциалов (красный – отрицательный заряд, синий – положительный).

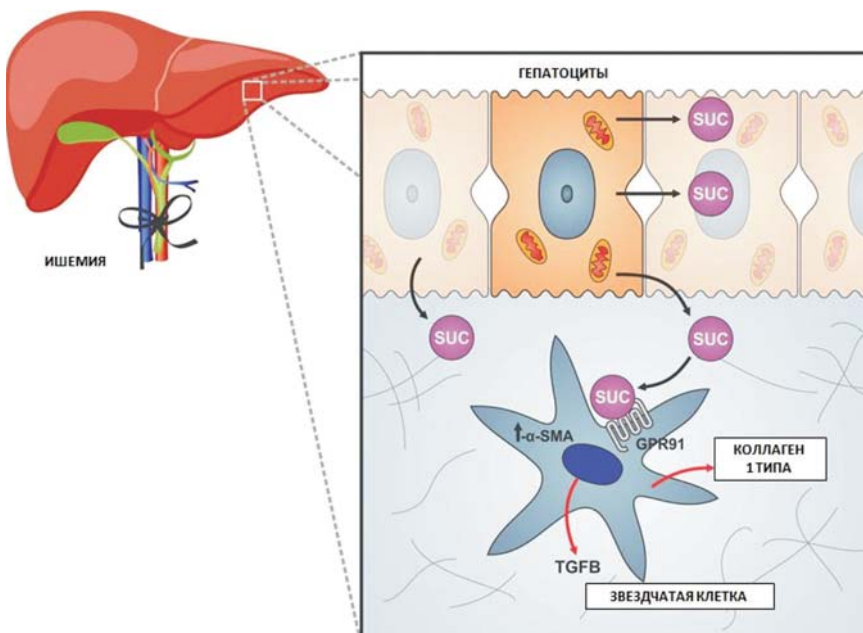


Рис. 3. Взаимодействие сукцината (SUC) и GPR91 в печени. При ишемии сукцинат высвобождается гепатоцитами и связывается звездчатыми клетками, активируя последних. Активированные звездчатые клетки увеличивают экспрессию фиброгенных продуктов, таких как гладкомышечный α-актин (α-sma), TGF-β и коллаген 1-го типа.

ций, а также карбоновых кислот, близких по строению к сукцинату, для различных сопряженных с G-белком рецепторов. Некоторые из тестируемых соединений были способны связываться с GPR91, однако, значительно хуже, чем сукцинат [11–13]. Таким образом, установлено, что сукцинат является эндогенным лигандом для GPR91.

GPR91 может взаимодействовать с различными G-белками. По данным исследований, использовавших токсин коклюша, GPR91 может активировать как G_i -, так и G_q -белки, запуская различные сигнальные пути и обуславливая различные клеточные эффекты. В HEK293 и MDCK (клеточных культурах, полученных из почек), сукцинат, к примеру, вызывает внутриклеточное высвобождение кальция, образование инозитолтрифосфата, активирует внеклеточную сигнал-регулируемую киназу 1/2 (ERK 1/2) и снижает концентрацию циклического аденозинмонофосфата (цАМФ). Путь активации – G_i – или G_q -сопряженный – зависит только от концентрации сукцината [11]. В гемопоэтических стволовых клетках сигнал опосредуется исключительно $G_{i/o}$ -белками и ведет к пролиферации клеток за счет активации ERK 1/2 [14]. В кардиомиоцитах сукцинат увеличивает, а не снижает концентрацию цАМФ, что приводит к активации протеинкиназы A (PKA) и заставляет предположить, что GPR91 может также взаимодействовать с G_s -белком [15]. Наличие разнообразных внутриклеточных сигнальных путей, активируемых GPR91, свидетельствует о том, что гормональные эффекты сукцината могут быть чрезвычайно разнообразными. После запуска сигнального каскада происходит интернализация GPR91 в эндосомы. Визуализирующие исследования показали, что GPR91 находится исключительно на поверхности плазматической мембраны, а его интернализация и последующая десенситизация происходят в результате взаимодействия с лигандом [11, 12].

GPR91 впервые был обнаружен в почках, впоследствии была показана его высокая экспрессия в печени, селезенке и кишечнике [11], а в настоящее время известно, что в организме он присутствует повсеместно как в возбудимых, так и в невозбудимых клетках. В почках GPR91 располагаются в сосудистом русле, в особенности в афферентных артериолах и капиллярах клубочков. Кроме того, GPR91 экспрессируются на люминальной мембране клеток различных отделов почечных канальцев: толстого восходящего отдела петли Генле, в том числе на апикальной мембране клеток плотного пятна, а также корковых и медуллярных собирательных канальцев [16–18]; при этом ренин-

продуцирующие клетки юктагломерулярного аппарата (ЮГА), клетки мезангия и гладкомышечные клетки сосудов не имеют GPR91 [17]. В печени GPR91 экспрессируется исключительно в покоящихся звездчатых клетках [19], а в миокарде – в сарколемме и Т-канальцах кардиомиоцитов [15]. В сетчатке GPR91 преимущественно находятся в слое ганглионарных нейронов [20]. Адипоциты белой жировой ткани, гемопоэтические стволовые клетки, большинство клеток крови и иммунной системы также экспрессируют GPR91. Также GPR91 найден в незрелых дендритных клетках. Таким образом, с 2004 года, когда GPR91 был идентифицирован как рецептор сукцината [11], его присутствие обнаружено во многих типах клеток, что обуславливает широкий спектр его функций в организме. Дополнительные сведения о роли системы сукцинат/GPR91 в некоторых из указанных выше клетках и тканях будут представлены далее.

GPR91-обусловленная передача сигнала (GPR91-сигналинг) в печени

Печень является мишенью для большого количества факторов роста и гормонов, которые взаимодействуют как с гепатоцитами, так и с другими клетками печени, например, со звездчатыми клетками (ЗКП). Многие из этих молекул [тромбоцитарный фактор роста (PDGF), трансформирующий фактор роста-бета (TGF- β) и др.] активируют ЗКП при повреждении печени. «Нетрадиционные» сигналы, такие как плотность клеточного матрикса, некоторые метаболиты и окислительный стресс, также способны активировать ЗКП. Correia и соавт. в исследовании 2007 г. предположили, что сукцинат может служить метаболическим сенсором печени, расширив понимание того, как повреждение печени может стимулировать продукцию сукцината и последующую активацию ЗКП [19]. В соответствии с данными Correia и соавт., ишемия-реперфузия печени грызунов *in vitro* приводила к накоплению сукцината во внеклеточной жидкости, и этот феномен играл важную роль в активации ЗКП (рис. 3).

Эти же исследователи показали, что в печени GPR91 экспрессированы, главным образом, в ЗКП, находящихся в состоянии покоя, а после активации ЗКП уровень экспрессии снижается. С другой стороны – Li и соавт. в 2015 г. нашли, что присутствие сукцината вызывает увеличение экспрессии GPR91 в ЗКП с последующим двукратным возрастанием степени их дифференцировки, т.е. к активации ЗКП [24].

Li и соавт. получили и другие данные, продемонстрировав специфические молекулярные эф-

фекты сукцината при активации ЗКП. В исследовании, использовавшем как *in vitro*, так и *in vivo* модели, было показано, что культивирование ЗКП в среде, содержащей сукцинат или ингибиторы сукцинатдегидрогеназы (малонат, пальмитат или среда с низким содержанием метионина и холина), вызывает увеличение экспрессии не только GPR91, но и гладкомышечного актина (α -актин), TGF- β и коллагена 1 типа, т.е. маркеров фиброгенного ответа (см. рис. 3) [24]. С другой стороны – введение в эти клетки малых интерферирующих РНК (siRNA), нарушающих экспрессию GPR91, устраняло продукцию α -актина, вызванную сукцинатом, указывая на то, что профиброгенный ответ вызван именно стимуляцией GPR91. В исследованиях *in vivo* ЗКП, выделенные из печени мышей, страдавших гепатостеатозом вследствие диеты, бедной метионином и холином, имели повышенное содержание сукцината и уровень экспрессии GPR91 и α -актина. В совокупности полученные данные указывают на зависимость активации ЗКП и фиброгенеза от стимуляции GPR91 сукцинатом. Таким образом, GPR91 могут играть существенную роль в гомеостазе печени и являться возможной мишенью для терапии, направленной на модулирование печеночных функций. Например, блокирование GPR91 при трансплантации печени могло бы способствовать устранению нежелательных фиброгенных реакций.

GPR91-сигналинг в сетчатке

Помимо повреждения печени, неблагоприятные эффекты, обусловленные активацией сукцинатом GPR91, были обнаружены и в такой тонкой и высокоспециализированной структуре, как сетчатка глаза, имеющая обширную сосудистую сеть, которая обеспечивает ее метаболические потребности [25]. При определенных условиях дисбаланс между уровнем кровоснабжения и потребностью сетчатки в кислороде и питательных веществах приводит к неблагоприятным последствиям в виде развития преретинальной и интравитреальной неоваскуляризации. Поскольку кровоснабжение напрямую сопряжено с метаболическими потребностями ткани, а сукцинат накапливается при ишемии [26, 27], была исследована роль сукцината в развитии гипоксической неоваскуляризации сетчатки. Выявлено, что в ишемизированной сетчатке крыс повышается уровень сукцината в сочетании с увеличенной экспрессией GPR91, в том числе, в ганглионарных нейронах (в которых, главным образом, и локализованы GPR91 сетчатки) [20]. Вдобавок сукцинат-индуцированные васкуляризация сетчатки и увеличение плотности

сосудов в значительной степени подавляются при помощи siRNA к GPR91. В данной работе Sapieha и соавт. показали, что роль сукцината заключается в аутокринной стимуляции ганглиозных клеток сетчатки посредством связывания с GPR91 [20]. В ответ на повышение концентрации сукцината эти клетки продуцируют целый ряд ангиогенных факторов, в том числе, сосудистый эндотелиальный фактор роста (VEGF) вследствие специфической активации GPR91. Необходимо особо отметить, что в развитии этого эффекта не участвует индуцируемый гипоксией фактор 1 α (HIF-1 α) (рис. 4).

Также сукцинат не оказывает описанного действия у крыс, имеющих малое количество ганглионарных нейронов, что подтверждает важность этих клеток для развития сукцинат- GPR91-зависимой неоваскуляризации сетчатки. В противоположность сукцинату семафорин 3А (представитель класса секретируемых и мембранных белков, которые являются молекулами-проводниками для аксонального конуса роста), вероятно, подавляет неоваскуляризацию [28]. Joyal и соавт. предположили, что эта молекула способствует деструкции капилляров и последующему формированию химического барьера, препятствующего проникновению новообразующихся сосудов в стекловидное тело [28].

В дополнение к вышеуказанным эффектам сукцината, Ну и соавт. показали, что в культуре клеток сетчатки RGC-5, инкубируемой в среде, содержащей сукцинат или большое количество глюкозы, GPR91 регулирует также продукцию VEGF [29]. Данный эффект, возможно, реализуется посредством ERK1/2- и JNK- (с-Jun-NH₂-терминальная киназа) зависимых сигнальных путей. Недавняя работа той же группы авторов подкрепила полученные данные. Используя клеточную линию RGC-5, Ну и соавт. показали, что GPR91 регулирует секрецию VEGF и пролиферацию клеток эндотелия, активируя сигнальные пути ERK1/2 и JNK с последующей апрегуляцией экспрессии циклооксигеназы-2 (COX-2) и простагландина E2 (PGE2). Поскольку ген COX-2 кодирует содержащийся в цитозоле белок, продукция которого увеличивается при воспалении и который может способствовать возникновению локальной ишемии и гипоксии, повышенный уровень экспрессии COX-2 позволяет предположить, что воспаление играет важную роль в возникновении и развитии диабетической ретинопатии [30].

Таким образом, имеются убедительные доказательства того, что система сукцинат/ GPR91 является важным сигнальным путем активации неоан-

гиогенеза в сетчатке в условиях гипоксии, и модулирование высвобождения VEGF при этом процессе может являться возможной целью терапии.

GPR91-сигналинг и метаболизм

Эффекты GPR91-сигналинга на метаболизм впервые описал Sadapogan в 2007 г. На модели грызунов, страдающих диабетом, ожирением и гипертензией, было показано, что уровень циркулирующего сукцината у этих животных повышен по сравнению с контролем [31], однако причины такого повышения остались непонятными. У человека в противоположность грызунам ни гипертензия, ни диабет не ассоциируются с повышением концентрации сукцината в крови [31]. Причины такого расхождения до сих пор не ясны; имеются данные, что у пациентов, которым была выполнена трансплантация печени, было выявлено повышение уровня сукцината в крови через 2 ч после пересадки, которое сохранялось и через 6 ч после операции [15].

Недавно McCreath и соавт. показали, что GPR91 в значительном количестве экспрессируются в белой жировой ткани мышей и регулируют массу жировой ткани и гомеостаз глюкозы [32]. После создания клона мышей, нокаутных по гену GPR91, было обнаружено, что отсутствие сукцинатного рецептора оказывает двоякое действие на метаболизм и общую массу тела, причем при отсутствии различий между массой отдельных органов имела заметная разница в общем количестве жировой ткани [32]. В условиях обычной диеты *Sucnr*^{-/-} мыши имели меньшее количество белого жира, меньшие размеры адипоцитов, увеличенное расходование энергии и лучшую переносимость нагрузок глюкозой. Хотя можно было бы предположить, что сниженная экспрессия GPR91 приведет к уменьшению экспрессии генов, ответственных за дифференцировку адипоцитов, устранение GPR91 не нарушило адипогенез, но имело результатом снижение накопления жира и уменьшение размеров адипоцитов. Метаболические изменения, вызванные отсутствием GPR91, были оценены путем определения скорости потребления кислорода (VO_2 тест). Как и ожидалось, скорость потребления кислорода была выше у *Sucnr*^{-/-} мышей по сравнению с контролем. Напротив, диета с высоким содержанием жира у нокаутных по гену GPR91 мышей приводила к увеличенному накоплению жира, гипергликемии, уменьшенной секреции инсулина и более выраженному повреждению гепатоцитов по сравнению с обычными (*wild-type*) животными. Таким образом, имеющиеся данные позволяют рассма-

тривать GPR91 как сенсор пищевой энергии и, соответственно, как возможную мишень лечения ожирения, гипертензии и диабета.

GPR91-сигналинг в сердце

Сукцинат может оказывать как негативное, так и положительное влияние на состояние сердечно-сосудистой системы, в частности, на артериальное давление и толщину миокарда. В 2010 г. Aguiar и соавт. показали, что GPR91 экспрессируются в саркомере и Т-трубочках кардиомиоцитов желудочков [33]. Поскольку эти рецепторы были обнаружены в миоцитах сердца, а миокардиальная функция является важным детерминантом артериального давления и других аспектов сердечно-сосудистого гомеостаза, возникла необходимость изучения последствий стимуляции сукцинатом GPR91 сердца. Aguiar и соавт. установили, что прямая активация сукцинатом GPR91 кардиомиоцитов влияет на трансмембранный транспорт Ca^{++} . Было показано, что белки мембраны кардиомиоцитов, участвующие в процессе высвобождения Ca^{++} из клетки, такие как фосфоламбан и рианодин, активируются в результате взаимодействия сукцината и GPR91. Триггером этого эффекта является аденилатциклаза и последующая активация протеинкиназы А, и в конечном итоге это приводит к апоптозу кардиомиоцитов [33], который можно предотвратить ингибированием протеинкиназы А. В совокупности эти данные свидетельствуют о том, что сукцинат в высоких концентрациях может приводить к гибели кардиомиоцитов. Таким образом, повышение уровня циркулирующего сукцината, например, в условиях ишемии может являться значимой причиной гибели сердечных клеток.

В дальнейшем было показано, что продолжительное воздействие сукцината вызывает гипертрофию кардиомиоцитов [15]. Поскольку активация GPR91 в почках приводит к повышению артериального давления вследствие стимуляции ренин-ангиотензиновой системы (РАС) [11], возникает вопрос: является ли гипертрофия миокарда, вызванная увеличением концентрации сукцината в кровотоке, следствием повышения среднего артериального давления (САД), или она обусловлена прямым влиянием сукцината на GPR91 миокарда. Было обнаружено, что САД на фоне применения сукцината остается на исходном уровне в течение 2 дней, умеренно повышается к 4-му дню и возвращается к нормальным значениям к окончанию исследования. Это свидетельствует о том, что вызванная сукцинатом гипертрофия миокарда обусловлена не только повышением САД, но существуют и другие механизмы [15]. Подтвержде-

нием этого служат результаты экспериментов на грызунах, показавшие, что антагонист АТ-1 рецепторов ангиотензина II лозартан устраняет вызванное сукцинатом повышение САД, но не влияет на наиболее показательный эхокардиографический признак гипертрофии миокарда – толщину задней стенки левого желудочка. Эти данные согласуются с результатами предыдущих исследований, согласно которым сукцинат вызывает активацию РАС, но увеличение САД – не единственная причина сукцинат-индуцированной гипертрофии миокарда. Для изучения связи гипертрофии сердечной мышцы и активации GPR91 сукцинатом были проведены ряд экспериментов на нокаутных по GPR91 мышах. Оказалось, что увеличение толщины задней стенки левого желудочка происходит только в контрольной группе, но не у GPR91-КО мышей. Полученные данные свидетельствуют о том, что GPR91 являются главной причиной вызванной сукцинатом гипертрофии сердца. В совокупности имеющиеся результаты позволяют утверждать, что длительное повышение уровня циркулирующего сукцината может вызывать гипертрофию миокарда посредством активации GPR91. При этом тот факт, что лозартан устраняет ряд эффектов сукцината, способствующих развитию гипертрофии (кроме увеличения толщины задней стенки левого желудочка), свидетельствует также и о том, что ремоделирование миокарда, обусловленное сукцинатом, вызвано не только прямым действием на GPR91 кардиомиоцитов, но и влиянием сукцината на другие органы.

В экспериментах с использованием клеточной культуры неонатальных кардиомиоцитов были установлены внутриклеточные механизмы, благодаря которым активация GPR91 вызывает гипертрофию миокарда [15]. Было показано, что после связывания с GPR91 сукцинат активирует кальмодулин-зависимую киназу IIδ (CaMKIIδ) и ERK1/2, что в итоге завершается транскрипцией генов, ответственных за гипертрофию [15] (рис. 5). Система сукцинат/ GPR91 активирует фосфолипазу C, которая генерирует инозитола 3,4,5-трифосфат и запускает процесс высвобождения кальция из эндоплазматического ретикула. Повышение уровня Ca^{++} в цитоплазме активирует CaMKIIδ, фосфорилирующую гистоновую деацетилазу 5, которая выходит за пределы ядра клетки, что способствует транскрипции ответственных за гипертрофию генов (см. рис. 5). Наконец, GPR91 стимулирует митоген-активируемую протеинкиназу (МАРК), которая фосфорилирует ERK1/2. Фосфорилированная ERK1/2 (pERK1/2) транслоцируется в ядро

кардиомиоцита, где также запускает сигнальный каскад, индуцирующий гипертрофию сердца. Вполне вероятно, имеются и другие, неизвестные еще механизмы, вовлеченные в процесс гипертрофии миокарда, обусловленный сукцинатом/GPR91.

В дополнение к данным, полученным на экспериментальных животных, было показано, что у пациентов, перенесших ишемический эпизод трансплантированного органа, имеется повышение уровня циркулирующего сукцината, и эти пациенты имеют повышенный уровень маркеров гипертрофии в крови [15]. Клиническое значение этих данных нуждается в дополнительной оценке, но, по предварительному впечатлению, сукцинат может быть использован как предиктивный маркер гипертрофии, а также может служить потенциальной мишенью терапии, направленной на устранение постишемической гипертрофии миокарда, часто наблюдаемой после трансплантации.

Начатый в этой связи систематический поиск активных химических соединений по принципу структура-свойство позволил выявить вещество, способное блокировать функции GPR91 у человека и крыс [13]. Соединение, известное как «4с», показало наилучший антагонистический эффект *in vitro* (концентрация полумаксимального ингибирования (IC_{50}) равнялась 7nM), а также почти на 80% уменьшало вызванное сукцинатом повышение САД у крыс. Другие соединения похожей структуры, обозначенные как «5g» и «7e», сохраняли свою активность при пероральном применении, что представляет перспективы для их последующего фармакологического использования. Следует отметить, что структура ни одного из этих соединений не имеет сходства с сукцинатом, и механизм связывания их с рецептором на сегодняшний день не вполне понятен [12].

GPR91-сигналинг в почках и его влияние на артериальное давление

Помимо прямого влияния на сердце, приводящего к развитию гипертрофии миокарда, сукцинат является мощным модулятором высвобождения ренина. По данным Не и соавт. (2004 г.), у мышей, получавших сукцинат, регистрировалось повышение артериального давления, однако механизм этого оставался неясным [11]. Работа Vargas и соавт. 2009 года прояснила причину этого явления. Накопление сукцината в канальцах нефрона активирует клетки плотного пятна и юкстагломерулярного аппарата, способствуя высвобождению ренина, который, вызывая констрикцию периферических артерий, повышает артериальное давление (АД) [17]. В этом случае сукцинат взаимодействует с GPR91,

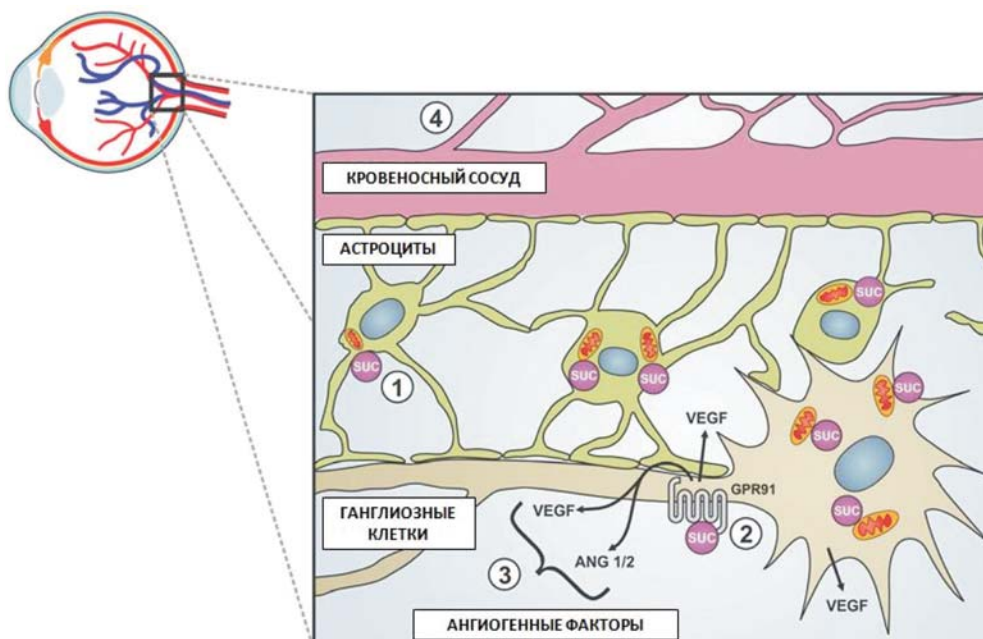


Рис. 4. Активация GPR91 вызывает неоваскуляризацию сетчатки при ишемической пролиферативной ретинопатии. При гипоксии сукцинат накапливается (1) и связывается с GPR91 ганглиозных клеток сетчатки (2), что приводит к повышению продукции ангиогенных факторов (3), стимулирующих развитие новых сосудов (4) для восстановления кровоснабжения в ишемизированной сетчатке. VEGF – сосудистый эндотелиальный фактор роста, ANG 1/2 – ангиогенин 1/2.

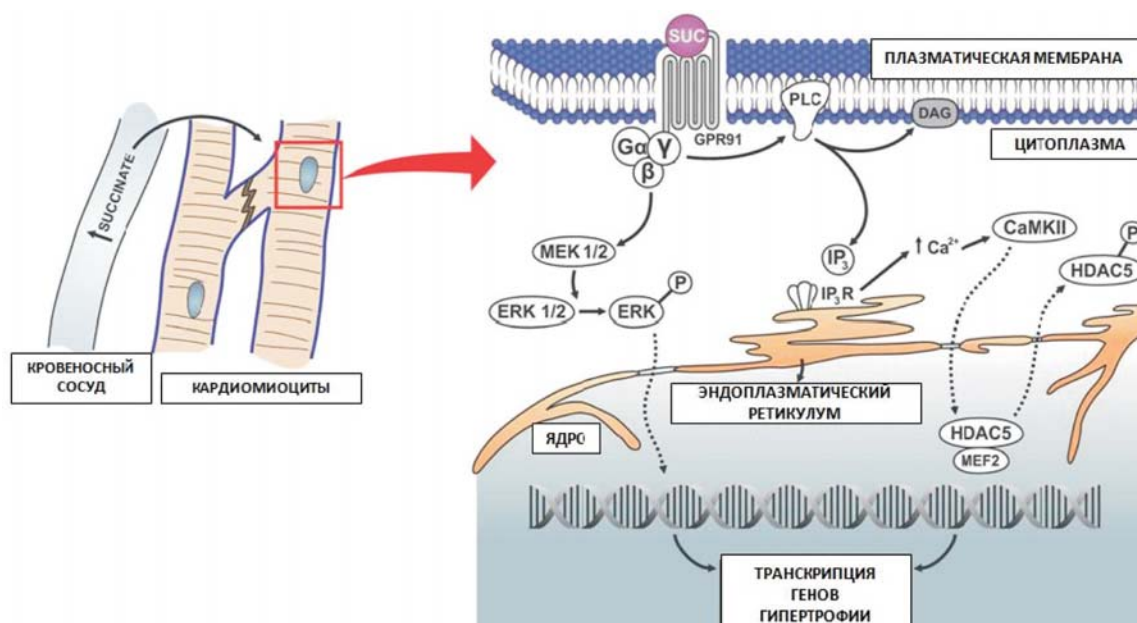


Рис. 5. Активация сукцинатом GPR91 вызывает гипертрофию кардиомиоцитов. При увеличении концентрации сукцината в крови происходит его взаимодействие с GPR91 кардиомиоцитов, что приводит к активации по крайней мере двух внутриклеточных сигнальных путей. Во-первых, GPR91 стимулирует MEK1/2 (киназу митогенактивируемой протеинкиназы 1/2), которая фосфорилирует ERK1/2 (внеклеточную сигнал-регулируемую киназу 1/2). Фосфорилированная ERK1/2 транслоцируется в ядро, где стимулирует транскрипцию генов, ответственных за гипертрофию. Во-вторых, GPR91 активирует фосфолипазу C (PLC), что ведет к образованию инозитол-3-фосфата (IP_3) и диацилглицерола (DAG). IP_3 связывается со своим рецептором (IP_3R), что приводит к высвобождению Ca^{2+} из эндоплазматического ретикула в цитоплазму. Ca^{2+} активирует кальмодулин-зависимую киназу IIδ (CaMKIIδ), фосфорилирующую гистоновую деацетилазу 5 (HDAC5), которая высвобождает транскрипционный фактор миоцитов 2 (MEF2), что способствует транскрипции генов гипертрофии.

находящимися на апикальной поверхности клеток плотного пятна, что приводит к активации киназ p38 и pERK1/2, которые, в свою очередь, увеличивают активность COX-2 и приводят к секреции PGE2. PGE2, в свою очередь, через простагландин-

новый рецептор EP2/4 и cAMP активирует ренин-ангиотензиновую систему, стимулируя продукцию и секрецию ренина клетками ЮГА. Повышение давления также происходит за счет реакции клеток почечного эндотелия, в первую очередь располо-

женных в афферентной артериоле и сосудистом клубочке, где сукцинат воздействует через обширно экспрессированный GPR91, увеличивая трансмембранный транспорт Ca^{2+} и высвобождение PGE₂, PGI₂ (простациклина 2) и NO (оксида азота), что в дальнейшем также приводит к высвобождению ренина в клетках ЮГА [19]. Недавнее исследование показало, что микроперфузия клубочка сукцинатсодержащим буферным раствором вызывает выброс ренина из ЮГА и дилатацию афферентной артериолы клубочка, подтверждая тем самым, что сукцинат играет важную роль в развитии клубочковой гиперfiltrации и активации PAC.

Эти данные свидетельствуют о том, что сукцинат не только играет важную роль в регуляции АД при ишемических событиях, но может также стать терапевтической целью новых методов лечения гипертензии. Например, пациенты с ишемическим повреждением трансплантата могут получать антагонисты GPR91, чтобы предотвратить возможное повышение АД после восстановления перфузии. Такой подход к лечению в сочетании с известными мерами профилактики послеоперационной гипертензии может снизить риск сердечно-сосудистых осложнений, ассоциированных с длительным повышением АД, таких как артериосклероз и аневризмы.

Перспективы, связанные с системой сукцинат/GPR91

Имеются данные, указывающие на то, что сукцинат является «тревожным сигналом», который позволяет GPR91 ощутить иммунологическую опасность и усиливает реакцию отторжения трансплантата [21]. Как было указано выше, в крови пациентов после пересадки печени уровень сукцината возрастает [15]. Недостаточность митохондриальной системы сукцинат-цитохром C-редуктаза – генетически обусловленное состояние, ведущее к повышению уровня сукцината в крови, требует особого внимания при проведении трансплантации органов, поскольку донор может передать данное врожденное генетическое нарушение реципиенту [34]. Это имеет принципиальное значение в случаях, когда донор является кровным родственником, что увеличивает риск аутосомно-рецессивных заболеваний, таких как вышеупомянутое. Имеется свидетельство возникновения полиорганной недостаточности после пересадки печени и кишечника от донора с недостаточностью сукцинат-цитохром C-оксидазы в педиатрической практике. Также описана застойная сердечная недостаточность у больного с недостаточностью сукцинатдегидрогеназы, еще одним состоянием, приводящим к повышению

внеклеточной концентрации сукцината [35]. Следовательно, применение антагонистов GPR91 в составе консервирующих растворов при трансплантации органов может быть полезным для предотвращения реакций отторжения и других осложнений.

Таким образом, сукцинат может служить клиническим маркером ишемии, и повышение его уровня в крови при трансплантации органов должно быть исключено.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

После открытия около 10 лет назад GPR91 – сукцинатного рецептора, сопряженного с G-белком – изучение сигнальных путей сукцинат/GPR91 расширило понимание о функционировании систем организма. Необходимо помнить, что в соответствии с современными представлениями сукцинат – не только промежуточный продукт метаболизма. Как показано в данном обзоре, циркулирующий сукцинат посредством активации GPR91 вовлечен в регуляцию целого ряда физиопатологических процессов. Таким образом, сукцинат можно рассматривать как сигнальную молекулу с гормоноподобной функцией. Поскольку уровень сукцината повышается главным образом в условиях ишемии-реперфузии, стали очевидными перспективы применения полученных знаний при трансплантации органов. Понимание роли метаболитов цикла Кребса как сигнальных молекул, участвующих в целом ряде метаболических процессов, способствует расширению представлений о функционировании клетки и, в конечном счете, повышению качества лечения.

Авторы выражают признательность за техническую помощь и внимательное чтение рукописи Gilson Nogueira и Dr. M. J. Amaya (Йельский университет, США)

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Thunberg T. Zur Kenntnis des intermediären Stoffwechsels und der dabei wirksamen. *Enzyme Skandinavisches Archiv für Physiologie* 1920;40:1–91. doi: 10.1111/j.1748-1716.1920.tb01412.x
2. Annan G, Banga I, Blazsó A et al. Über die Bedeutung der Fumarsäure für die tierische Gewebeatmung. *Einleitung, übersicht, Methoden Hoppe-Seyler's Zeitschrift für Physiologische Chemie* 1935;236:1–20
3. Krebs HA, Johnson WA. The role of citric acid in intermediary metabolism in animal tissues. *Enzymologia* 1937;4:148–156
4. Krebs HA. The history of the tricarboxylic acid cycle. *Perspect Biol Med*. 1970;14:154–170
5. Fedotcheva NI, Sokolov AP, Kondrashova MN. Nonenzymatic formation of succinate in mitochondria under oxidative stress. *Free Radic Biol Med* 2006;41:56–64. doi: 10.1016/j.freeradbiomed.2006.02.012
6. Brosnan JT, Krebs HA, Williamson DH. Effects of Ischaemia on Metabolite Concentrations in Rat Liver. *Biochem J* 1970;117:91–96. doi: 10.1042/bj1170091

7. Taegtmeyer H. Metabolic responses to cardiac hypoxia. Increased production of succinate by rabbit papillary muscles. *Circ Res* 1978;43:808–815
8. Chouchani ET, Pell VR, Gaude E et al. Ischaemic accumulation of succinate controls reperfusion injury through mitochondrial ROS. *Nature* 2014;515(7527):431–435. doi: 10.1038/nature13909
9. Knauf F, Rogina B, Jiang Z et al. Functional characterization and immunolocalization of the transporter encoded by the life-extending gene *Indy*. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2002;99:14315–14319. doi: 10.1073/pnas.222531899
10. Inoue K, Fei YJ, Zhuang L et al. Functional features and genomic organization of mouse NaCT, a sodium-coupled transporter for tricarboxylic acid cycle intermediates. *Biochem J* 2004;378:949–957. doi: 10.1042/BJ20031261
11. He W, Miao FJ, Lin DC et al. Citric acid cycle intermediates as ligands for orphan G-protein-coupled receptors. *Nature* 2004;429(6988):188–193. doi: 10.1038/nature02488
12. Ariza AC, Deen PM, Robben JH. The succinate receptor as a novel therapeutic target for oxidative and metabolic stress-related conditions. *Front Endocrinol* 2012;00022:1664–2392
13. Bhuniya D, Umrani D, Dave B et al. Discovery of a potent and selective small molecule hGPR91 antagonist. *Bioorg Med Chem Lett* 2011;21(12):3596–3602. doi: 10.1016/j.bmcl.2011.04.091
14. Hakak Y, Lehmann-Bruinsma K, Phillips S et al. The role of the GPR91 ligand succinate in hematopoiesis. *J Leukoc Biol* 2009;85:837–843. doi: 10.1189/jlb.1008618
15. Aguiar CJ, Rocha-Franco JA, Sousa PA et al. Succinate causes pathological cardiomyocyte hypertrophy through GPR91 activation. *Cell Commun Signal* 2014;12(1):78. doi: 10.1186/s12964-014-0078-2
16. Toma I, Kang JJ, Sipos A et al. Succinate receptor GPR91 provides a direct link between high glucose levels and renin release in murine and rabbit kidney. *J Clin Invest* 2008;118:2526–2534. doi: 10.1172/JCI33293
17. Vargas SL, Toma I, Kang JJ et al. Activation of the succinate receptor GPR91 in macula densa cells causes renin release. *J Am Soc Nephrol* 2009;20(5):1002–11. doi: 10.1681/ASN.2008070740
18. Robben JH, Fenton RA, Vargas SL et al. Localization of the succinate receptor in the distal nephron and its signaling in polarized MDCK cells. *Kidney Int* 2009;76(12):1258–1267. doi: 10.1038/ki.2009.360
19. Correa PRAV, Krulog EA, Thompsom M et al. Succinate is a paracrine signal for liver damage. *J Hepatology* 2007;47:262–269. doi: 10.1016/j.jhep.2007.03.016
20. Sapieha P, Sirinyan M, Hamel D et al. The succinate receptor GPR91 in neurons has a major role in retinal angiogenesis. *Nat Med* 2008;14(10):1067–1076. doi: 10.1038/nm.1873
21. Rubic T, Lametschwandner G, Jost S et al. Triggering the succinate receptor GPR91 on dendritic cells enhances immunity. *Nat Immunol* 2008;9:1261–1269. doi: 10.1038/ni.1657
22. Macaulay IC, Tijssen MR, Thijssen-Timmer DC et al. Comparative gene expression profiling of in vitro differentiated megakaryocytes and erythroblasts identifies novel activatory and inhibitory platelet membrane proteins. *Blood* 2007;109:3260–3269. doi: 10.1182/blood-2006-07-036269
23. Friedman SL. Molecular regulation of hepatic fibrosis, an integrated cellular response to tissue injury. *J Biol Chem* 2000;275(4):2247–2250
24. Li YH, Woo SH, Choi DH, Cho EH. Succinate causes a-SMA production through GPR91 activation in hepatic stellate cells. *Biochem Biophys Res Commun* 2015;463:853–858. doi: 10.1016/j.bbrc.2015.06.023
25. Adair TH, Gay WJ, Montani JP. Growth regulation of the vascular system: evidence for a metabolic hypothesis. *Am J Physiol* 1990;259:393–404
26. Folbergrova J, Ljunggren B, Norberg K, Siesjö BK. Influence of complete ischemia on glycolytic metabolites, citric acid cycle intermediates, and associated amino acids in the rat cerebral cortex. *Brain Res* 1974;80:265–279
27. Hoyer S, Krier C. Ischemia and aging brain. Studies on glucose and energy metabolism in rat cerebral cortex. *Neurobiol Aging* 1986;7:23–29
28. Joyal JS, Sitaras N, Binet F et al. Ischemic neurons prevent vascular regeneration of neural tissue by secreting semaphorin 3A. *Blood* 2011;117:6024–6035. doi: 10.1182/blood-2010-10-311589
29. Hu J, Wu Q, Li T et al. Inhibition of high glucose-induced VEGF release in retinal ganglion cells by RNA interference targeting G protein-coupled receptor 91. *Exp Eye Res* 2013;109:31–39. doi: 10.1016/j.exer.2013.01.011
30. Hu J, Li T, Du S et al. The MAPK signaling pathway mediates the GPR91-dependent release of VEGF from RGC-5 cells. *Int J Mol Med* 2015;36(1):130–138. doi: 10.3892/ijmm.2015.2195
31. Sadagopan N, Li W, Roberds SL et al. Circulating succinate is elevated in rodent models of hypertension and metabolic disease. *Am J Hypertens* 2007;20(11):1209–1215. doi: 10.1016/j.amjhyper.2007.05.010
32. McCreath KJ, Espada S, Gálvez BG et al. Targeted disruption of the SUCNR1 metabolic receptor leads to dichotomous effects on obesity. *Diabetes* 2015;64(4):1154–1167. doi: 10.2337/db14-0346
33. Aguiar CJ, Andrade VL, Gomes ER et al. Succinate modulates Ca²⁺ transient and cardiomyocyte viability through PKA-dependent pathway. *Cell Calcium* 2010;47(1):37–46. doi: 10.1016/j.ceca.2009.11.003
34. Zucker AR, Gondolessi GE, Abbott MA et al. Liver-intestine transplant from a pediatric donor with unrecognized mitochondrial succinate cytochrome C reductase deficiency. *Transplantation* 2005;79(3):356–358
35. Davili Z, Johar S, Hughes C et al. Succinate dehydrogenase deficiency associated with dilated cardiomyopathy and ventricular noncompaction. *Eur J Pediatr* 2007;166:867–870. doi: 10.1007/s00431-006-0310-1

Статья переведена на русский язык и опубликована согласно условиям лицензии «Creative Commons». Журнал FEBS J. 2016 Sep;283(18):3303–24. doi: 10.1111/febs.13704.

Перевод: А.В. Карунная
Редакция перевода: Р.В. Голубев

Сведения об авторах:

M. de C. Fonseca Department of Physiology and Biophysics, Federal University of Minas Gerais, Av. Antonio Carlos 6627, Belo Horizonte, MG, CEP: 31270-901, Brazil. hp.matheus@gmail.com

C.J. Aguiar Centro Universitário Estácio de S6, Belo Horizonte, MG, Brazil. carlaejane33@hotmail.com

J.A. da Rocha Franco Department of Physiology and Biophysics, Federal University of Minas Gerais, Av. Antonio Carlos 6627, Belo Horizonte, MG, CEP: 31270-901, Brazil. joaoantoniodarochafranco@hotmail.com

R.N. Gingold Department of Physiology and Biophysics, Federal University of Minas Gerais, Av. Antonio Carlos 6627, Belo Horizonte, MG, CEP: 31270-901, Brazil. r.n.gingold@gmail.com

M.F. Leite Department of Physiology and Biophysics, Federal University of Minas Gerais, Av. Antonio Carlos 6627, Belo Horizonte, MG, CEP: 31270-901, Brazil. leitemd@ufmg.br

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Поступила в редакцию: 01.06.2016 г.
Принята в печать: 05.12.2016 г.

© Р.В.Голубев, А.В.Смирнов, 2017
УДК 616.61-008.64 - 036.12-085.38 : 661.743.24

Р.В. Голубев, А.В. Смирнов

РАСШИРЕНИЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЙ О МЕХАНИЗМАХ ДЕЙСТВИЯ СУКЦИНАТСОДЕРЖАЩИХ ДИАЛИЗИРУЮЩИХ РАСТВОРОВ

Научно-исследовательский институт нефрологии Первого Санкт-Петербургского государственного медицинского университета им. акад. И.П. Павлова, Россия

R. V. Golubev, A. V. Smirnov

EXPANDING THE FRONTIERS OF SUCCINATE-CONTAINING DIALYSATE'S EFFECTS

Research Institute of Nephrology of the Pavlov First Saint-Petersburg State Medical University, Russia

РЕФЕРАТ

Сукцинат является метаболитом гипоксического стресс-сигнала. Попадая в организм больного из диализирующего раствора во время сеанса гемодиализа, сукцинат ингибирует пролилгидроксилазы, что приводит к стабилизации фактора, индуцируемого гипоксией (HIF), и к разворачиванию многочисленных HIF-опосредованных эффектов. Применение сукцинатсодержащих диализирующих растворов можно рассматривать как псевдогипоксическое preconditioning, оказывающее благоприятное действие на ряд клинико-биохимических показателей пациентов.

Ключевые слова: сукцинат, гемодиализ, сукцинатсодержащий диализирующий раствор, фактор, индуцируемый гипоксией (HIF).

ABSTRACT

Succinate is hypoxic stress signal metabolite. Entering the patient's body from the dialysate during hemodialysis, succinate inhibits prolylhydroxylases, leading to stabilization of hypoxia-inducible factor (HIF) and to the deployment of many HIF-mediated effects. Application of succinate-containing dialysis solutions can be considered as pseudohypoxic preconditioning, which provides the beneficial effect on several clinical and biochemical parameters of patients.

Key words: succinate, hemodialysis, succinate-containing dialysate, hypoxia-inducible factor (HIF).

Опубликованная в данном номере журнала «Нефрология» статья Матеуса де Кастро Фонсеки и соавт. «GPR91: расширение представлений о метаболитах цикла Кребса» является лаконичным, но достаточно полным обзором современных знаний об эффектах стимуляции сукцинатом рецепторов GPR91 и, безусловно, заслуживает внимания читателя. Однако физиологические функции сукцината далеко не ограничиваются ролью лиганда GPR91. Поэтому кажется целесообразным дополнить картину сведениями о других биологических процессах, в которых важную роль играет сукцинат, тем более что на протяжении последних лет в НИИ нефрологии ПСПбГМУ им. И.П. Павлова были проведены ряд исследований, касающихся применения сукцинатсодержащих диализирующих растворов у больных на хроническом

гемодиализе. Некоторые результаты, полученные нами, могут послужить практическим подтверждением экспериментальных данных из литературных источников. Ввиду того, что многие аспекты биохимического действия сукцината были рассмотрены в наших предыдущих публикациях [1–5], в этом сообщении хотелось бы прежде всего остановиться на взаимоотношениях сукцината и фактора, индуцируемого гипоксией.

В соответствии с современными представлениями, сукцинат является метаболитом стресс-сигнала, в первую очередь – гипоксического [6–8]. Схема биохимических процессов, приводящих к увеличению продукции сукцината в условиях гипоксии, представлена в статье де Кастро Фонсеки и соавт. Данный механизм адаптации клеток к гипоксии является, по всей видимости, эволюционно древним и присутствует, к примеру, в гетеротрофных тканях растений, где при недостатке кислорода также происходит альтернативный приток метаболитов в цикл трикарбоновых кислот (ЦТК, цикл Кребса), а

Голубев Р.В. 197022, Россия, Санкт-Петербург, ул. Л. Толстого, д. 17, корп. 54. Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова, научно-исследовательский институт нефрологии. Тел. (812) 338-69-14; E-mail: romvladgol@gmail.com

сам цикл претерпевает бифуркацию на «восстановительную» и «окислительную» части [9].

К этому необходимо добавить, что в организме человека и животных увеличение продукции сукцината в митохондриях в условиях гипоксии, вероятно, обусловлено не только частичным обращением ЦТК и неферментативным декарбоксилированием α -кетоглутарата, но и активизацией части цикла Кребса в «прямом» направлении, а именно, стимуляцией ферментативного превращения α -кетоглутарата в сукцинат. Как справедливо указано в статье де Кастро Фонсеки, при недостатке кислорода возникает дефицит окисленного никотинамидадениндинуклеотида (НАД^+), необходимого для целого ряда ключевых биохимических процессов, в том числе, для функционирования ЦТК [10]. Однако в этих условиях α -кетоглутаратдегидрогеназный комплекс может производить сукцинил-КоА, используя НАД^+ , который образуется в результате превращения оксалацетата в малат (см. схему обращения цикла Кребса в статье Фонсеки), а также генерируется митохондриальными ферментами из группы диафораз [6, 11]. Далее сукцинил-КоА-лигаза катализирует реакцию, в которой из сукцинил-КоА и АДФ (или ГДФ) образуется АТФ (ГТФ), сукцинат и КоАШ (так называемое субстратное фосфорилирование). Данный процесс частично компенсирует торможение окислительного фосфорилирования, обеспечивая потребности митохондрии в АТФ в условиях гипоксии [6, 11].

Вышеуказанные предположения отчасти гипотетичны, однако важно подчеркнуть, что к настоящему времени общепринятым стало понятие того, что структура и функционирование цикла Кребса не являются жестко запрограммированными, но могут существенно модулироваться для приспособления к меняющимся метаболическим потребностям.

В организме животных и человека появились дополнительные сукцинат-зависимые механизмы приспособления к стрессу. Сукцинат участвует в ответе на гипоксическое воздействие путем активации GPR91, чему и посвящена статья де Кастро Фонсеки. Но не менее важным механизмом является стабилизация сукцинатом фактора, индуцируемого гипоксией (HIF).

HIF – гетеродимер, состоящий из субъединиц HIF α (существуют изоформы HIF-1 α , -2 α и -3 α , несколько различающиеся по структуре и функциям) и HIF β [12,13]. В условиях нормоксии HIF α быстро инактивируется ферментами из группы пролилгидроксилаз (prolyl hydroxylase domains,

PHDs), из которых в тканях организма человека наиболее широко представлена изоформа PHD2. Гидроксилирование HIF α требует присутствия кислорода и α -кетоглутарата; при этом происходит образование CO_2 и сукцината. Гидроксилированный HIF α связывается с убиквитиновым комплексом фон Гиппеля–Линдау (pVHL-E3-убиквитинлигаза) и далее подвергается протеасомальной деградации [12–14].

При недостатке кислорода замедляется захват HIF α убиквитинлигазой, в результате чего содержание HIF α в клетке возрастает. HIF α поступает в ядро клетки, где связывается с субъединицей HIF β . Данный димер активирует целый ряд (по некоторым данным, более тысячи) генов, ответственных за продукцию сосудистых факторов роста (VEGF) и ангиогенез, метаболизм глюкозы, пролиферацию эритроцитов и других клеток [6, 8]. Так, HIF активирует гликолиз, индуцируя гены, кодирующие транспортеры глюкозы (GLUT1, GLUT3), апрегулирует лактатдегидрогеназу А, которая конвертирует пируват в лактат и регенерирует NAD^+ , необходимый для гликолиза, а также монокарбоксилатный транспортер 4 (MCT4), переносящий лактат за пределы клетки [14, 15].

HIF ингибирует пируватдегидрогеназу, замедляя тем самым конверсию пирувата в ацетил-КоА и увеличивая шунтирование пирувата из клетки. Вследствие этого происходит подавление цикла Кребса и окислительного фосфорилирования. [14]. Снижение интенсивности митохондриального дыхания понижает потребности митохондрий в кислороде и уменьшает образование активных форм кислорода (АФК), которые могут оказывать повреждающее действие на клеточные структуры.

Активация HIF приводит к торможению липолиза и, соответственно, к ограничению утилизации свободных жирных кислот [14]. При гликолизе на синтез одной молекулы АТФ расходуется на 35–40% меньше кислорода, чем при окислении жирных кислот, поэтому в условиях гипоксии предпочтительным является процесс окисления глюкозы [16, 17]. Аналогичный механизм действия имеет известный препарат триметазидин из группы р-FOX-ингибиторов, который тормозит бета-окисление жирных кислот в митохондриях, блокируя фермент 3-кетоацил-КоА-тиолазу, что сопровождается относительным возрастанием роли гликолиза в миокарде с соответственным увеличением эффективности синтеза АТФ и одновременным уменьшением образования свободных радикалов [3, 18, 19].

HIF увеличивает экспрессию цитохрома b (DcytB), восстанавливающего трехвалентное же-

лезо до двухвалентного, и транспортера дивалентных ионов металлов (DMT1), усиливая тем самым всасывание железа в кишечнике [20, 21].

Кофактором PND2 является α -кетоглутарат. В ходе реакции гидроксилирования HIF α происходит, как было указано выше, образование сукцината в результате окисления и декарбоксилирования α -кетоглутарата. Сукцинат по механизму обратной связи ингибирует пролилгидроксилазы, способствуя стабилизации HIF [12]. Таким образом, повышение концентрации сукцината в тканях, в том числе за счет его экзогенного поступления, приводит к разворачиванию всех многочисленных эффектов, обусловленных HIF (рисунок). Подтверждением этого могут послужить полученные нами результаты. Так, во всех проведенных исследованиях, посвященных изучению эффектов применения сукцинатсодержащих диализирующих растворов (СДР), было отмечено достоверное, хотя и умеренное, повышение концентрации гемоглобина в крови пациентов, получающих лечение хроническим гемодиализом, а также гипохолестеринемический эффект [1–4]. Имеющий большое клиническое значение для этой группы пациентов гипонатриемический эффект СДР, как нам представляется, также может быть HIF-опосредованным. В организме человека значительные количества натрия депониру-

ются в соединительной ткани (преимущественно, в интерстиции кожи) путем связывания с глюкозаминогликанами [22–24].

Стабилизация сукцинатом HIF приводит к активации ангиогенеза, в том числе, новообразованию лимфатических капилляров в интерстиции, что способствует выведению натрия из интерстициального депо в кровоток и улучшает эквilibрацию натрия в крови и межклеточной жидкости во время сеанса гемодиализа [4, 23, 24].

Помимо этого, применение СДР можно рассматривать как своего рода гипоксическое или, точнее, псевдогипоксическое preconditionирование. Около 30 лет назад было показано, что короткие повторные эпизоды гипоксии уменьшают клеточный ответ на недостаток кислорода и оказывают протективное в отношении последующих эпизодов ишемии действие на миокард и головной мозг [25, 26]. Различные методики гипоксического preconditionирования (гипобарическое, нормобарическое, гипоксическое) широко используются, в частности, в спортивной медицине [27]. Данный феномен хорошо укладывается в рамки одного из базовых принципов физиологии – гормезиса, под которым понимают стимулирующее влияние малых доз различных стрессорных факторов при наличии ингибирующего эффекта в высоких дозах

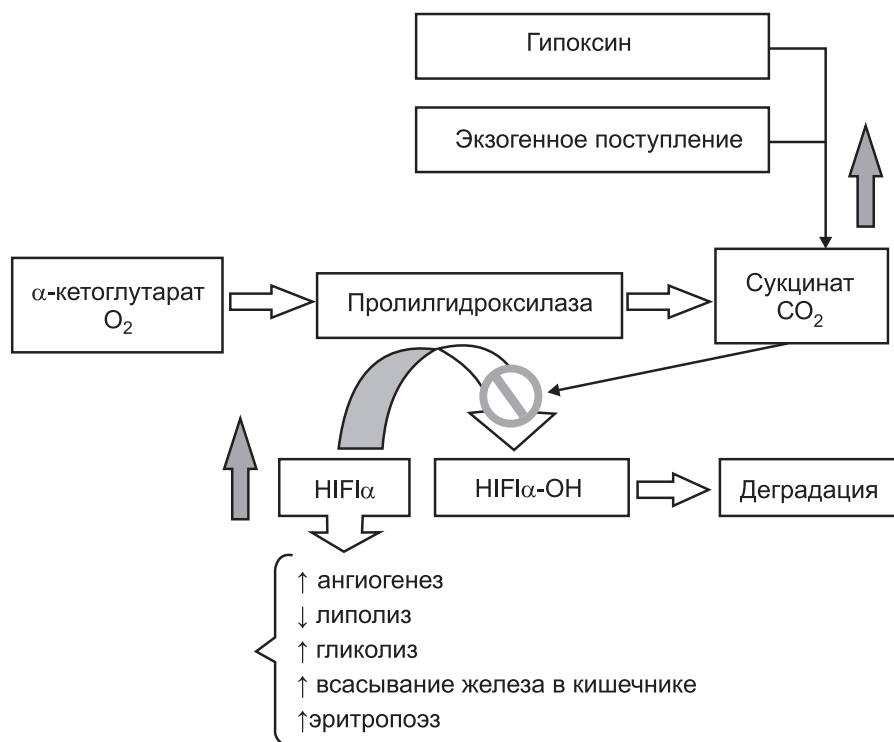


Схема взаимодействия сукцината и фактора, индуцируемого гипоксией (HIF). Повышение содержания сукцината в цитоплазме, вызванное гипоксией или экзогенным поступлением сукцината, по механизму обратной связи ингибирует пролилгидроксилазы, препятствуя гидроксилированию и последующей деградация HIF. Стабилизация и накопление HIF приводят к разворачиванию указанных на рисунке эффектов.

[28]. Наиболее известный пример гормезиса – позитивное действие малых доз радиации (радоновые ванны и проч.), в то время как высокие дозы вызывают лучевую болезнь. Одним из ключевых механизмов реализации протективного действия гипоксического preconditionирования считают активацию HIF. При этом существует предположение, что ответ на длительную гипоксию отличается от такового при кратковременной преходящей гипоксии, поскольку в этих двух ситуациях индуцируются разные наборы генов [29].

Таким образом, необходимыми условиями для проявления защитного эффекта являются кратковременность и повторность эпизодов гипоксии, т.е. чередование состояний гипоксии и реоксигенации, а также надлежащая (не низкая и не чрезмерная) интенсивность воздействия [27]. Эти условия соблюдаются при использовании СДР, когда больной подвергается воздействию умеренных доз сукцината (по нашим данным, за сеанс гемодиализа в кровоток поступает в среднем около 1 г сукцината [5]) три раза в неделю по 4–5 ч во время сеансов гемодиализа. Феномен гипоксического preconditionирования может дополнять описанные нами ранее механизмы противоишемического (уменьшение суммарной длительности эпизодов депрессии сегмента ST по данным 24-часового кардиомониторирования) и антиаритмического действия СДР [1, 2, 5].

Необходимо также помнить, что одни и те же молекулярные механизмы могут обуславливать как защитные, так и патогенные эффекты. Так, в настоящее время продолжают клинические исследования нового класса противоанемических лекарственных препаратов (роксадустат, дапродустат, молидустат и др.), механизм действия которых основан на стабилизации HIF [8]. Уже полученные данные не только показали эффективность этих препаратов в отношении коррекции анемии, но и продемонстрировали ряд прогнозируемых преимуществ, таких как улучшение биодоступности железа и положительное влияние на липидный профиль, перед используемыми с этой целью другими медикаментозными средствами [13, 30, 31]. В то же самое время проходят испытания ингибиторы HIF уже в качестве противоопухолевых препаратов, поскольку HIF-зависимые механизмы принимают непосредственное участие в процессах канцерогенеза и метастазирования злокачественных опухолей [32, 33].

Молекулярные механизмы, лежащие в основе гипоксического preconditionирования, во многом соответствуют имеющим место при синдро-

ме обструктивного ночного апноэ, который четко ассоциирован с развитием сердечно-сосудистой патологии [29, 34].

Сукцинат, накопившийся в клетке во время эпизода ишемии, в условиях реоксигенации после восстановления перфузии активно окисляется с образованием большого количества АФК. «Взрывная» продукция АФК митохондриями считается одним из основных патогенных факторов ишемическо-реперфузионного повреждения [35]. Негативные последствия оксидативного стресса хорошо известны, однако само по себе повышение образования АФК не является его синонимом. В соответствии с современными представлениями, оксидативный стресс – не просто отклонение от нейтрального баланса между продукцией и утилизацией АФК. Концепция оксидативного стресса на сегодняшний день обязательно включает в себя дополнительные сведения о преимущественной локализации АФК (субклеточной или тканевой), химической природе АФК (свободнорадикальные или нерадикальные, такие как перекись водорода, гипохлорит, пероксинитрит и др.), данные о кинетике образования и деградации АФК [36]. Состояние восстановительного стресса, могущее возникнуть в том числе и при гипоксии, не менее (а возможно, и более) опасно для организма, чем оксидативный стресс [37]. АФК являются естественными и необходимыми сигнальными метаболитами организма [38]. К примеру, показано, что при гипоксии митохондрии – один из главных источников АФК в организме – образуют кластер вблизи ядра; при этом содержание АФК в ядре увеличивается, что является необходимым условием для связывания HIF1 α с VEGF-промоутером и экспрессии VEGF [39]. Физические упражнения являются зачастую недооцениваемым, но доказанно эффективным методом профилактики и лечения десятков болезней [40]. Так, регулярные физические нагрузки снижают резистентность к инсулину и увеличивают продолжительность жизни больных с сахарным диабетом 2-го типа, несмотря на то, что при физических упражнениях происходит усиленная выработка АФК [28]. Более того, назначение антиоксидантов ослабляет или даже полностью исключает этот протективный эффект [41]. Таким образом, кратковременное увеличение продукции АФК за счет окисления накопившегося во время эпизода ишемии сукцината может являться не только неизбежной платой за выживание клеток в условиях гипоксии, но и адаптационным механизмом.

Сукцинат (точнее, сукцинил-КоА) принимает активное участие в процессах посттрансляцион-

ной модификации белков (реакции сукцинирования). Сукцинирование нужно отличать от сукцинирования, т.е. образования 2-сукциноцистеина из цистеина и фумарата. Образующаяся при этом тиоэфирная связь является весьма стабильной в отличие от обратимых реакций сукцинирования и ацетилирования по лизиновым остаткам белков [42]. Биологические и клинические эффекты сукцинирования протеинов находятся в стадии изучения. Имеющиеся на данный момент свидетельства неоднозначны: с одной стороны, высокий уровень сукцинирования обнаружен в раковых клетках [6, 43], с другой – выявлено гипосукцинирование протеинов в различных тканях головного мозга при болезни Альцгеймера [44]. По-видимому, можно провести аналогию с более хорошо изученным феноменом ацетилирования белков, за счет которого регулируется множество процессов в клетках, в том числе, экспрессия генов, и сукцинирование также является важным регуляторным механизмом. Об этом свидетельствует, например, то, что уровень сукцинирования, также как и ацетилирования, контролирует фермент из группы гистоновых деацетилаз – сиртуин 5, а также широкая распространенность сукцинирования: по имеющимся данным, сукцинировано около 25% митохондриальных белков в клетках животных [45].

Таким образом, сукцинат – не только лиганд GPR91. Сукцинат-зависимый ответ на гипоксию реализуется с помощью целого ряда биохимических процессов. Сукцинат – стабилизатор фактора, индуцируемого гипоксией. Сукцинат – субстрат сукцинатдегидрогеназы, одного из ключевых ферментов цикла Кребса и компонента дыхательной цепи митохондрий, и продукт реакции субстратного фосфорилирования. Тем самым сукцинат является непосредственным участником процессов синтеза АТФ, продукции активных форм кислорода, ана- и катеплероза. Множественность биологических функций и общность молекулярных механизмов, обеспечивающих положительные и негативные эффекты сукцината, обуславливает необходимость учета возможных неблагоприятных последствий при использовании сукцината в качестве лекарственного средства. Краеугольный камень успешного медикаментозного лечения – дать нужное лекарство в нужной дозе в нужное время. Это в полной мере относится и к сукцинатсодержащим растворам для гемодиализа, причем в последнем случае количество сукцината, поступающее в организм за конкретный промежуток времени, определяется главным образом фактором диффузии через диализную мембрану.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Смирнов АВ, Нестерова ОБ, Голубев РВ и др. Кардиопротективные эффекты сукцинатсодержащего диализирующего раствора. *Нефрология* 2012; 16(2): 69-78 [Smirnov AV, Nesterova OB, Golubev RV i dr. Kardioprotektivnye e'ffekty sukcيناتsoderzhashhego dializiruyushhego rastvora. *Нефрология* 2012; 16(2): 69-78]
2. Смирнов АВ, Нестерова ОБ, Суглобова ЕД и др. Клинико-лабораторная оценка эффективности лечения больных с терминальной стадией почечной недостаточности с использованием хронического гемодиализа и ацидосукцината. *Тер Арх* 2013; 85(1): 69-75 [Smirnov AV, Nesterova OB, Suglobova ED i dr. Kliniko-laboratornaya ocenka e'fektivnosti lecheniya bol'nyh s terminal'noj stadij pochechnoj nedostatochnosti s ispol'zovaniem hronicheskogo gemodializa i acidosukcinata. *Тер Арх* 2013; 85(1): 69-75]
3. Смирнов АВ, Нестерова ОБ, Голубев РВ. Янтарная кислота и её применение в медицине. Часть II. Применение янтарной кислоты в медицине. *Нефрология* 2014; 18(4): 12-24 [Smirnov AV, Nesterova OB, Golubev RV. Yantarnaya kislota i eyo primeneniye v medicine. Chast' II. Primeneniye yantarnoy kisloty v medicine. *Нефрология* 2014; 18(4): 12-24]
4. Смирнов АВ, Голубев РВ, Васильев АН и др. Гемодинамические эффекты содержащего сукцинат диализирующего раствора. *Тер Арх* 2015; 87(6): 56-61. doi: 10.17116/terarkh201587656-61 [Smirnov AV, Golubev RV, Vasil'ev AN i dr. Gemodinamicheskie e'ffekty soderzhashhego sukcينات dializiruyushhego rastvora. *Тер Арх* 2015; 87(6): 56-61. doi: 10.17116/terarkh201587656-61]
5. Смирнов АВ, Нестерова ОБ, Голубев РВ, Лазеба ВА. Сукцинатсодержащие диализирующие растворы в практике гемодиализа. Левша, СПб., 2014; 73-82 [Smirnov AV, Nesterova OB, Golubev RV, Lazeba VA. Sukcinatsoderzhashhie dializiruyushhie rastvory v praktike gemodializa. Levsha, SPb, 2014; 73-82]
6. Benit P, Letouze E, Rak M et al. Unsuspected task for an old team: succinate, fumarate and other Krebs cycle acids in metabolic remodeling. *Biochim Biophys Acta* 2014; 1837(8): 1330-1337. doi: 10.1016/j.bbabi.2014.03.013
7. Glissen J, Jouret F, Pirotte B, Hanson J. Insight into SUCNR1 (GPR91) structure and function. *Pharmacol Ther* 2016; doi: 10.1016/j.pharmthera.2016.01.008 [Epub ahead of print]
8. Tretter L, Patocs A, Chinopoulos C. Succinate, an intermediate in metabolism, signal transduction, ROS, hypoxia, and tumorigenesis. *BBA – Bioenergetics* 2016; doi: 10.1016/j.bba-bio.2016.03.012 [Epub ahead of print]
9. Antonio C, Papke C, Rocha M et al. Regulation of primary metabolism in response to low oxygen availability as revealed by carbon and nitrogen isotope redistribution. *Plant Physiol* 2016; 170(1): 43-56. doi: 10.1104/pp.15.00266
10. Titov D, Cracan V, Goodman R et al. Complementation of mitochondrial electron transport chain by manipulation of the NAD⁺/NADH ratio. *Science* 2016; 352(6282): 231-235. doi: 10.1126/science.aad4017
11. Kiss G, Konrad C, Pour-Ghaz I et al. Mitochondrial diaphorases as NAD⁺ donors to segments of the citric acid cycle that support substrate-level phosphorylation yielding ATP during respiratory inhibition. *FASEB J* 2014; 28(4): 1682-1697. doi: 10.1096/fj.13-243030
12. Qutub A, Popel A. Three autocrine feedback loops determine HIF1 α expression in chronic hypoxia. *Biochim Biophys Acta* 2007; 1773(10): 1511-1525. doi: 10.1016/j.bbamcr.2007.07.004
13. Schmid H, Jelkmann W. Investigational therapies for renal disease-induced anemia. *Expert Opin Investig Drugs* 2016; doi: 10.1080/13543784.2016.1182981 [Epub ahead of print]
14. Schonenberger M, Kovacs W. Hypoxia signaling pathways: modulators of oxygen-related organelles. *Front Cell Dev Biol* 2015; 3: 42. doi: 10.3389/fcell.2015.00042
15. Semenza G. Hypoxia-inducible factors in physiology and medicine. *Cell* 2012; 148(3): 399-408. doi: 10.1016/j.cell.2012.01.021
16. Stanley WC, Recchia FA, Lopaschuk GD. Myocardial substrate metabolism in the normal and failing heart. *Physiol Rev* 2005; 85(3): 1093-1129. doi: 10.1152/physrev.00006.2004

17. Ingwall JS. Energy metabolism in heart failure and remodeling. *Cardiovasc Res* 2009; 81(3): 412-419. doi: 10.1093/cvr/cvn301
18. Тугушева ФА, Куликова АИ, Коношкова РЛ. О влиянии предуктала-20 на ишемию миокарда и показатели липопероксидации в крови больных с хронической почечной недостаточностью, получающих регулярный гемодиализ. *Нефрология* 1997; 1(2): 73-78 [Tugusheva FA, Kulikova AI, Konoshkova RL. O vliyaniy preduktala-20 na ishemiyu miokarda i pokazateli lipoperoksidacii v krovi bol'nyh s hronicheskoy pochechnoj nedostatochnost'yu, poluchayushhih regul'yarnyj gemodializ. *Nefrologiya* 1997; 1(2): 73-78]
19. Zhou X, Chen J. Is treatment with trimetazidine beneficial in patients with chronic heart failure? *PLOS One* 2014; 9(5), e94660. doi: 10.1371/journal.pone.0094660
20. Anderson E, Xue X, Shah Y. Intestinal hypoxia-inducible factor-2 α (HIF-2 α) is critical for efficient erythropoiesis. *J Biol Chem* 2011; 286(22): 19533-19540. doi: 10.1074/jbc.M111.238667
21. Barrett TD, Palomino HL, Brondstetter TI et al. Prolyl hydroxylase inhibition corrects functional iron deficiency and inflammation-induced anaemia in rats. *Br J Pharmacol* 2015; 172(16): 4078-4088. doi: 10.1111/bph.13188
22. Titze J, Machnic A. Sodium sensing in the interstitium and relationship to hypertension. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2010; 19(4): 385-392. doi: 10.1097/MNH.0b013e32833aeb3b
23. Titze J, Dahlmann A, Lerchl K et al. Spooky sodium balance. *Kidney Int* 2013; 85(4): 759-767. doi: 10.1038/ki.2013.367
24. Titze J, Muller DN, Luft FC. Taking another "look" at sodium. *Can J Cardiol* 2014; 30(5): 473-475. doi: 10.1016/j.cjca.2014.02.006
25. Murry C, Jennings R, Reimer K. Preconditioning with ischemia: a delay of lethal cell injury in ischemic myocardium. *Circulation* 1986; 74(5): 1124-1136. doi: 10.1161/01.CIR.74.5.1124
26. Kitagawa K, Matsumoto M, Tagaya M. et al. «Ischemic tolerance» phenomenon found in the brain. *Brain Res* 1990; 528(1): 21-24. doi: 10.1016/0006-8993(90)90189-I
27. Rybnikova E, Samoilov M. Current insights into the molecular mechanisms of hypoxic pre- and postconditioning using hypobaric hypoxia. *Front Neurosci* 2015; 9: 388. doi: 10.3389/fnins.2015.00388
28. Calabrese V, Cornelius C, Dinkova-Kostova A et al. Cellular stress responses, the hormesis paradigm, and vitagenes: novel targets for therapeutic intervention in neurodegenerative disorders. *Antioxid Redox Signal* 2010; 13(11): 1763-1811. doi: 10.1089/ars.2009.3074
29. Samaja M, Milano G. Editorial – Hypoxia and reoxygenation: from basic science to bedside. *Front Pediatr* 2015; 3: 86. doi: 10.3389/fped.2015.00086
30. Besarab A, Provenzano R, Hertel J et al. Randomised placebo-controlled dose-ranging and pharmacodynamics study of roxadustat (FG-4592) to treat anemia in nondialysis-dependent chronic kidney disease (NDD-CKD) patients. *Nephrol Dial Transplant* 2015; 30(10): 1665-1673. doi: 10.1093/ndt/gfv302
31. Provenzano R, Besarab A, Wright S et al. Roxadustat (FG-4592) versus epoetin alfa for anemia in patients receiving maintenance hemodialysis: a phase 2, randomized, 6- to 19-week, open-label, active-comparator, dose-ranging, safety and exploratory efficacy study. *AJKD* 2016; doi: 10.1053/j.ajkd.2015.12.020 [Epub ahead of print]
32. Lee K, Kim HM. A novel approach to cancer therapy using PX-478 as a HIF-1 α inhibitor. *Arch Pharm Res* 2011; 34(10): 1583-1585. doi: 10.1007/s12272-011-1021-3
33. Hu Y, Liu J, Huang H. Recent agents targeting HIF-1 α for cancer therapy. *J Cell Biochem* 2013; 114(3): 498-509. doi: 10.1002/jcb.24390
34. Ali S, Oni E, Waraich H et al. Systematic review on non-invasive assessment of subclinical cardiovascular disease in obstructive sleep apnea: new kid on the block! *Sleep Med Rev* 2014; 18(5): 379-381. doi: 10.1016/j.smrv.2014.01.004
35. Chouchani E, Pell V, Gaude E et al. Ischaemic accumulation of succinate controls reperfusion injury through mitochondrial ROS. *Nature* 2014; 515(7527): 431-435. doi: 10.1038/nature13909
36. Schmidt H, Stocker R, Vollbracht C et al. Antioxidants in translational medicine. *Antioxid Redox Signal* 2015; 23(14): 1130-1143. doi: 10.1089/ars.2015.6393
37. Zhang H, Limphong P, Pieper J et al. Glutathione-dependent reductive stress triggers mitochondrial oxidation and cytotoxicity. *FASEB J* 2012; 26(4): 1442-1451. doi: 10.1096/fj.11-199869
38. Veal E, Day A, Morgan B. Hydrogen peroxide sensing and signaling. *Mol Cell Rev* 2007; 26(1): 1-14. doi: 10.1016/j.molcel.2007.03.016
39. Al-Mehdi A-B, Pastukh V, Swiger B et al. Perinuclear mitochondrial clustering creates an oxidant-rich nuclear domain required for hypoxia-induced transcription. *Sci Signal* 2012; 5(231): ra47. doi: 10.1126/scisignal.2002712
40. Powers S, Smuder A, Kavazis A, Quindry J. Mechanisms of exercise-induced cardioprotection. *Physiology (Bethesda)* 2014; 29(1): 27-38. doi: 10.1152/physiol.00030.2013
41. Ristow M, Zarse K, Oberbach A et al. Antioxidants prevent health-promoting effects of physical exercise in humans. *Proc Natl Acad Sci USA* 2009; 106(21): 8665-8670. doi: 10.1073/pnas.0903485106
42. Merkley E, Metz T, Smith R. The succinated proteome. *Mass Spectrom Rev* 2014; 33(2): 98-109. doi: 10.1002/mas.21382
43. Kuo C-Y, Cheng C-T, Hou P et al. HIF-1- α links mitochondrial perturbation to the dynamic acquisition of breast cancer tumorigenicity. *Oncotarget* 2016; doi: 10.18632/oncotarget.8570 [Epub ahead of print]
44. Gibson G, Xu H, Chen H-L et al. Alpha-ketoglutarate dehydrogenase complex-dependent succinilation of proteins in neurons and neuronal cell lines. *J Neurochem* 2015; 134(1): 86-96. doi: 10.1111/jnc.13096
45. McKenna M, Rae C. A new role for α -ketoglutarate dehydrogenase complex: regulating metabolism through post-translational modification of other enzymes. *J Neurochem* 2015; 134(1): 3-6. doi: 10.1111/jnc.13150

Сведения об авторах:

Голубев Роман Владимирович, канд. мед. наук
197022, Россия, Санкт-Петербург, ул. Л. Толстого, д. 17, корп. 54. Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова, Научно-исследовательский институт нефрологии, лаборатория почечной недостаточности, зав. лабораторией. Тел. (812) 338-69-14; E-mail: romvldgol@gmail.com
Roman V. Golubev, PhD
Affiliations: 197022, Russia, St-Petersburg, L. Tolstoy st., 17, build. 54, First Pavlov St-Petersburg State Medical University, Research Institute of Nephrology, Laboratory of Renal Insufficiency, head. Phone: (812) 338-69-14; E-mail: romvldgol@gmail.com

Проф. Смирнов Алексей Владимирович
197022, Россия, Санкт-Петербург, ул. Л. Толстого, д. 17, корп. 54. Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова, Научно-исследовательский институт нефрологии, директор. Тел.: (812) 338-69-01; E-mail: smirnov@nephrolog.ru
Prof. Alexey V. Smirnov MD, PhD, DMedSci.
Affiliations: 197022, Russia, St-Petersburg, L. Tolstoy st., 17, build. 54, First Pavlov St-Petersburg State Medical University, Research Institute of Nephrology, director. Phone: (812) 338-69-01; E-mail: smirnov@nephrolog.ru

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Поступила в редакцию: 15.06.2016 г.
Принята в печать: 05.12.2016 г.

© Н.В.Худякова, Т.Г.Беззубова, И.Ю.Пчелин, А.Н.Шишкин, В.В.Смирнов, Н.В.Иванов, 2017
УДК 616.61-008.64-036.12-085.38 : 661.743.24

*Н.В. Худякова^{1,2}, Т.Г. Беззубова¹, И.Ю. Пчелин², А.Н. Шишкин²,
В.В. Смирнов³, Н.В. Иванов⁴*

ОЦЕНКА СИСТЕМЫ ГЕМОСТАЗА И ФАКТОРОВ, АССОЦИИРОВАННЫХ С ГИПЕРКОАГУЛЯЦИЕЙ, У МУЖЧИН С МЕТАБОЛИЧЕСКИМ СИНДРОМОМ И НАЧАЛЬНЫМ СНИЖЕНИЕМ СКОРОСТИ КЛУБОЧКОВОЙ ФИЛЬТРАЦИИ

¹Всероссийский центр экстренной и радиационной медицины им. А.М.Никифорова МЧС России, Санкт-Петербург; ²кафедра факультетской терапии Санкт-Петербургского государственного университета, ³кафедра госпитальной терапии с курсом эндокринологии и военной полевой терапии Санкт-Петербургского государственного педиатрического медицинского университета, ⁴кафедра эндокринологии им. акад. В.Г. Баранова Северо-Западного государственного медицинского университета им. И.И. Мечникова, Санкт-Петербург, Россия

*N.V. Hudiakova^{1,2}, T.G. Bezzubova¹, I.Y. Pchelin², A.N. Shishkin²,
V.V. Smirnov³, N.V. Ivanov⁴*

ASSESSMENT OF HEMOSTASIS SYSTEM AND FACTORS ASSOCIATED WITH HYPERCOAGULATION IN MEN WITH METABOLIC SYNDROME AND INITIAL DECREASE OF GLOMERULAR FILTRATION RATE

¹The Nikiforov Russian Center of Emergency and Radiation Medicine, Saint Petersburg, ²Department of Faculty Therapy of Saint-Petersburg State University, ³Department of hospital therapy with the course of endocrinology and military-field therapy Saint-Petersburg State Pediatric Medical University, ⁴Endocrinology Department named after V.G. Baranov of North-West State Medical University named after I.I. Mechnikov, Saint Petersburg, Russia

РЕФЕРАТ

ЦЕЛЬ. Оценить факторы гиперкоагуляции у мужчин с начальным снижением скорости клубочковой фильтрации (НССКФ) и метаболическим синдромом (МС) в зависимости от нарушений углеводного обмена (НУО). **ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ.** В исследование включено 79 мужчин с НССКФ и МС. Рассматривались две группы: основная – пациенты с НССКФ и НУО в составе МС (n=44) и группа сравнения – с НССКФ и МС без НУО (n=35). У всех больных, помимо исследований, необходимых для подтверждения НССКФ и уточнения вида НУО, определены показатели тромбодинамики, содержание в плазме крови концентрации общего тестостерона (ОТ), лептина (Л), адипонектина (А), D-димера (ДД), количества активированных тромбоцитов (CD41+CD62P+) (КАТ), PAI-1, гомоцистеина (Г) с изучением генетических полиморфизмов, ассоциированных с гипергомоцистеинемией (ГГЦ). **РЕЗУЛЬТАТЫ.** Гипергомоцистеинемия у мужчин при МС и НССКФ в 90% случаев была ассоциирована с наличием генетических дефектов в ферментативных системах, регулирующих обмен данной аминокислоты. У пациентов основной группы по сравнению с больными без НУО выявлены более высокие значения плотности фибринового сгустка, PAI-1 и Л, а также более низкие значения ОТ. В группе мужчин с НУО в составе МС и НССКФ выявлены положительные корреляционные связи между КАТ и глюкозой натощак ($R_s=0,4$; $p<0,05$), КАТ и постпрандиальной глюкозой ($R_s=0,5$; $p<0,05$), PAI-1 и А ($R_s=0,4$; $p<0,05$), PAI-1 и Л ($R_s=0,4$; $p<0,05$), Г и МСН ($R_s=0,5$; $p<0,05$), Г и плотностью сгустка ($R_s=0,5$; $p<0,05$), инсулином и PAI-1 ($R_s=0,4$; $p<0,05$), А и плотностью сгустка ($R_s=0,4$; $p<0,05$), гемоглобином и скоростью роста сгустка ($R_s=0,4$; $p<0,05$), RDW и ДД ($R_s=0,4$; $p<0,05$), RDW и плотностью сгустка ($R_s=0,6$; $p<0,05$); отрицательная связь – между глюкозой натощак и А ($R_s=-0,4$; $p<0,05$). **ЗАКЛЮЧЕНИЕ.** НУО у мужчин с МС и НССКФ ассоциированы с прокоагулянтным статусом через прямое и опосредованное влияние на факторы гиперкоагуляции. Роль адипонектина в тромбогенезе у этих пациентов неоднозначна, что требует дальнейших исследований.

Ключевые слова: метаболический синдром, начальное снижение скорости клубочковой фильтрации, инсулинорезистентность, гиперкоагуляция, тромбодинамика, тромбоциты, гомоцистеин, адипонектин.

ABSTRACT

THE AIM. To assess hypercoagulation factors in men with initial decrease of glomerular filtration rate (IDGFR) and metabolic syndrome (MS) depending on carbohydrate metabolism disorders (CMD). **PATIENTS AND METHODS.** The study included 79 men with IDGFR and MS. Two groups were assessed: main – patients IDGFR and CMD with MS (n=44) and control group – with IDGFR and MS without CMD (n=35). Besides examinations for confirming IDGFR and CMD type specification all patients were performed following tests: estimated thrombodynamics factors, serum concentration of common testosterone (CT), leptin (L), adiponectin (A), D-dimer (DD), activated platelets count (CD41+CD62P+) (APC), PAI-1, homocysteine (H). We also studied

polymorphism of the genes associated with hyperhomocysteinemia (HHC). **RESULTS.** 90% cases of hyperhomocysteinemia (HHC) in men with IDGFR and MS were associated with genetic defects in enzyme systems regulating this amino acid metabolism. Patients from the main group in comparison with the subjects without CMD had significantly higher density of the fibrin clot ($28012,21 \pm 1013,60$ vs. $25209,15 \pm 1176,90$ c.u., $p < 0,05$), serum levels of PAI-1 ($78,78 \pm 13,00$ vs. $43,66 \pm 4,00$ ng/ml, $p < 0,01$), leptin ($13,56 \pm 1,40$ vs. $8,95 \pm 1,60$ ng/ml, $p < 0,01$) and lower serum concentration of CT ($11,54 \pm 0,70$ vs. $14,50 \pm 1,10$ nmol/l, $p < 0,05$). In men with IDGFR and MS with CMD we found positive correlations between activated platelets count and fasting glucose ($r_s = 0,4$; $p < 0,05$), activated platelets count and postprandial glucose ($r_s = 0,5$; $p < 0,05$), PAI-1 and adiponectin ($r_s = 0,4$; $p < 0,05$), PAI-1 and leptin ($r_s = 0,4$; $p < 0,05$), homocysteine and MCH ($r_s = 0,5$; $p < 0,05$), homocysteine and density of the fibrin clot ($r_s = 0,5$; $p < 0,05$), insulin and PAI-1 ($r_s = 0,4$; $p < 0,05$), adiponectin and density of the fibrin clot ($r_s = 0,4$; $p < 0,05$), hemoglobin and clot growth rate ($r_s = 0,4$; $p < 0,05$), RDW and D-dimer ($r_s = 0,4$; $p < 0,05$), RDW and density of the fibrin clot ($r_s = 0,6$; $p < 0,05$); a negative correlation – between fasting glucose and adiponectin ($r_s = -0,4$; $p < 0,05$). **CONCLUSION.** CMD in men with IDGFR and MS are associated with procoagulant status via direct and indirect influence on hypercoagulation factors. The role of adiponectin in thrombogenesis is controversial and requires further investigations.

Key words: metabolic syndrome, initial decrease of glomerular filtration rate, insulin resistance, hypercoagulation, thrombodynamics, platelets, homocysteine, adiponectin.

ВВЕДЕНИЕ

Взаимосвязь компонентов метаболического синдрома (МС) с риском тромботических осложнений не вызывает сомнений [1–3]. С одной стороны, его составляющие способствуют развитию изменений в системе гемостаза, с другой – ряд факторов гиперкоагуляции ассоциированы с прогрессирующей дисфункцией почек, нередко наблюдаемой у этих пациентов [4, 5]. Важную роль также играют гендерные особенности метаболических нарушений и изменений системы гемостаза при сниженной скорости клубочковой фильтрации. В ряде исследований были выявлены корреляционные связи между гемодинамическими, метаболическими, гормональными факторами и активацией тромбообразования у мужчин с МС и нарушенной функцией почек [3, 7, 8]. Изменения в системе гемостаза являются одним из наиболее значимых звеньев в патогенезе сосудистых катастроф, однако влияние отдельных составляющих МС, в частности, ранних изменений в обмене углеводов, на тромбообразование у пациентов с начальным снижением почечной функции исследовано недостаточно. Целью настоящей работы являлось изучение факторов, ассоциированных с гиперкоагуляцией, у мужчин с начальным снижением скорости клубочковой фильтрации (НССКФ) и МС в зависимости от наличия в его составе нарушений углеводного обмена.

ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

В исследование были включены 79 мужчин с НССКФ и МС. МС диагностировался в соответствии с критериями Международной федерации диабета (2009) [9]. Критериями исключения были тяжелые соматические заболевания – печеночная, сердечная, дыхательная недостаточность, указа-

ния на наличие в анамнезе острого нарушения мозгового кровообращения, инфаркта миокарда, онкологических заболеваний, сахарного диабета по критериям ВОЗ, нарушения функции щитовидной железы, первичная семейная гиперхолестеринемия, симптоматические артериальные гипертензии, первичные нефропатии, пациенты, получающие одну из групп лекарственных препаратов: статины, сахароснижающие препараты, антиагреганты, антикоагулянты, ингибиторы АПФ, блокаторы рецепторов ангиотензина II.

Пациенты были разделены на 2 группы: основная – больные с НССКФ и МС с изменениями в углеводном обмене (гиперинсулинемия, инсулинорезистентность, нарушение гликемии натощак, нарушение толерантности к углеводам) ($n=44$) и группа сравнения – больные с НССКФ и МС без нарушений углеводного обмена ($n=35$). Клинические характеристики пациентов представлены в табл. 1.

У всех больных методом иммуноферментного анализа определяли суточную экскрецию альбумина с мочой, оценивали уровень креатинина в крови. СКФ рассчитывали по формуле СКД-ЕРІ. Степень снижения СКФ определяли в соответствии с Национальными рекомендациями по

Таблица 1

Основные клинические характеристики обследованных больных

Параметр	Основная группа ($n=44$)	Группа сравнения ($n=35$)
Возраст, лет	$65,1 \pm 1,4$	$67,0 \pm 1,5$
Индекс массы тела (ИМТ), кг/м ²	$30,1 \pm 0,8$	$25,6 \pm 0,70^*$
Окружность талии (ОТ), см	$100,4 \pm 1,7$	$96,6 \pm 2,5$

* $p < 0,01$.

Таблица 2

Данные лабораторного обследования пациентов

Параметр	Основная группа (n=44)	Группа сравнения (n=35)
Глюкоза натощак, ммоль/л	5,97±0,10	4,69±0,10**
Постприандиальная гликемия, ммоль/л	7,46±0,40	5,50±0,20**
Инсулин натощак, мМЕ/л,	10,67±0,90	5,72±0,50**
С-пептид натощак, пмоль/л	1,14±0,10	0,69±0,01**
Гликированный гемоглобин, %	5,97±0,10	4,69±0,10**
Индекс НОМА-IR	2,83±0,50	1,19±0,20**
Лептин, нг/мл	13,56±1,40	8,95±1,60**
Адипонектин, мкг/мл	11,53±0,70	12,06±0,80
Тестостерон общий, нмоль/л	11,54±0,70	14,50±1,10*
СКФ СКД-ЕРІ, мл/мин	84,52±2,70	83,91±2,51
Креатинин, мкмоль/л	83,39±3,12	80,91±2,80
Гомоцистеин, мкмоль/л	15,85±1,10	14,99±1,30
D-димер, нг/мл	217,34±26,90	219,38±31,70
Количество активированных тромбоцитов (CD41+CD62P+), %	7,91±0,70	7,85±0,63
РАІ-1, нг/мл	78,78±13,00	43,66±4,00**
Скорость роста сгустка, мкм/мин	53,84±2,91	61,81±5,80
Задержка роста сгустка, мин	1,00±0,10	0,95±0,10
Начальная скорость роста сгустка, мкм/мин	60,17±1,90	64,77±2,60
Размер сгустка через 30 мин, мкм	557±172	344±181
Плотность сгустка, у.е.	28012±1013	25209,15±1176,90*
Стационарная скорость роста сгустка, мкм/мин	24,91±5,60	16,9±6,20
Появление спонтанных сгустков, мин	14,38±2,00	16,42±1,70
Эритроциты, 10 ¹² /л	4,58±0,10	4,42±0,10
Гемоглобин, г/л	176,2±37,80	129,07±3,80
НСТ, %	43,81±1,00	41,67±1,08
MCV, фл	91,09±0,90	88,39±2,00
MCH, пг	30,33±0,30	29,38±0,84
MCHC, г/л	333,19±1,40	332,14±2,30
RDW, %	13,90±0,20	14,41±0,50
PLT, 10 ⁹ /л	216,44±12,55	213,73±0,32
MPV, фл	9,40±0,30	9,06±0,30
Суточная альбуминурия, мг	38,76±7,00	31,54±18,65

* p<0,05; ** p<0,01.

хронической болезни почек (ХБП) [4]. Уровень глюкозы в крови натощак и через 2 ч после еды (постприандиальная гликемия) определяли глюкозооксидазным методом. Сывороточные концентрации С-пептида (референсные значения – 0,3–1,3 пмоль/л) и инсулина (3–25 мМЕ/л) оценивали строго натощак. Исследования проводили на иммунохемилюминисцентном анализаторе «Интегра» фирмы «Roche» (Швейцария). Для определения инсулинорезистентности был использован расчетный метод оценки гомеостатического индекса инсулинорезистентности (НОМА-IR). $\text{НОМА-IR} = (\text{инсулин натощак мМЕ/л} \times \text{глюкоза натощак ммоль/л}) / 22,5$. Нормальным считали $\text{НОМА-IR} < 2,0$. Методом ИФА определяли уровни гликированного гемоглобина (4–6,0%), лептина (2–5,6 нг/мл) и адипонектина (4–16 мкг/мл). Уровень общего тестостерона (7–28 нмоль/л) оце-

нивали с помощью стандартизованной методики прямого конкурентного иммунохемилюминесцентного анализа на автоматическом анализаторе «ACS-180» («Bayer», США). Клинический анализ крови выполнялся на гематологическом анализаторе «Микрос 60 ОТ» (Франция). Количество активированных тромбоцитов (CD41+CD62P+) оценивалось методом проточной цитометрии на проточном цитофлуориметре «FACS Canto II» («Bacton Dickenson», США), референсные значения – 4–10%. Всем пациентам была проведена интегральная оценка плазменного гемостаза методом тромбодинамики, который основан на видеомикроскопии фибринового сгустка, растущего от имитированной поврежденной сосудистой стенки. Оценивали следующие параметры: скорость роста сгустка (20–29 мкм/мин), задержка роста сгустка (0,6–1,5 мин), начальная скорость

роста сгустка (38–56 мкм/мин), стационарная скорость роста сгустка (20–29 мкм/мин), размер сгустка через 30 мин (800–1200 мкм), плотность сгустка (15000–32000 усл.ед), появление спонтанных сгустков (в норме отсутствуют). Гомоцистеин определяли иммунохимическим методом (5–12 мкмоль/л), D-димер – при помощи латекс-теста (0–225 мг/мл), ингибитор активатора плазминогена (PAI-1) – с использованием микропланшетной методики (7–43 нг/мл).

Молекулярно-генетический анализ аллельных полиморфизмов, ассоциированных с нарушением обмена гомоцистеина, проводился методом полимеразной цепной реакции в режиме «реального времени» с использованием стандартизованных комплектов реагентов для определения генетических полиморфизмов производства НПО «ДНК-технологии».

Статистический анализ данных проводили с применением пакета прикладных статистических программ «SPSS, ver. 20» (США) и программы «Microsoft Excel, ver. 14.0» (США). Результаты исследования представлены в виде средней арифметической ± ошибка средней с указанием доверительного интервала при заданной вероятности. Межгрупповые различия по количественным показателям оценивали с помощью критерия Манна–Уитни. Силу и направленность взаимосвязи между признаками определяли путём вычисления коэффициента корреляции Спирмена (R_s). Критический уровень достоверности нулевой статистической гипотезы принимали равным 0,05.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Средние значения лабораторных показателей пациентов основной и контрольной групп представлены в табл. 2.

Пациенты основной и контрольной групп были сопоставимы по возрасту и функции почек, но при этом имели различные метаболические профили.

Определена высокая частота гипергомоцистеинемии (ГГЦ) у мужчин с МС. Так, из 79 обследованных пациентов повышенный уровень гомоцистеина в крови выявляли у 82,3% (у 84,1% в основной группе и у 80,0% в группе сравнения). Значимых межгрупповых различий по уровню данной аминокислоты в плазме крови выявлено не было. 33 пациентам проведена генодиагностика полиморфизмов, ассоциированных с ГГЦ. У пациентов с МС генетические аномалии выявлялись в 90% случаев (30 человек) в виде мутации генов метионин синтетазы редуктазы MTRR, полиморфизм A66G (гетерозиготное состояние – 16

человек, гомозиготное – 7), метионин синтетазы MTR, полиморфизм A2756G (гетерозиготное состояние – 14 человек, гомозиготное – 0), 5,10-метилентетрагидрофолатредуктазы MTHFR, полиморфизм C677T (гетерозиготное состояние – 14 человек, гомозиготное – 3), 5,10-метилентетрагидрофолатредуктазы MTHFR, полиморфизм A1298C (гетерозиготное состояние – 7 человек, гомозиготное – 3).

При метаболических нарушениях ГГЦ, обусловленная наличием одной точечной мутации, встречалась в 23% случаев, сочетанием двух – в 43%, трех – в 17%, четырех – в 17%. При оценке уровня гомоцистеина в крови в зависимости от количества полиморфизмов значимых различий выявлено не было. В основной группе уровень гомоцистеина имел положительные корреляционные связи средней силы с МСН ($R_s=0,5$; $p<0,05$) и плотностью сгустка ($R_s=0,5$; $p<0,05$).

При проведении интегральной оценки плазменного гемостаза у пациентов основной группы выявлена более высокая плотность сгустка по сравнению с больными контрольной группы: $28\,012 \pm 1013$ и $25\,209 \pm 1176$ усл. ед., соответственно ($p<0,05$). Среди других параметров, ассоциированных с гиперкоагуляцией, оценивали уровни PAI-1, D-димера, количество активированных тромбоцитов (CD41+CD62P+). Статистически значимые различия выявлены по уровню PAI-1. У пациентов с нарушениями углеводного обмена: данный показатель был выше, чем у больных контрольной группы: $78,78 \pm 13,00$ и $43,66 \pm 4,00$ нг/мл ($p<0,01$). В основной группе обнаружены положительные корреляционные взаимосвязи средней силы между количеством активированных тромбоцитов (CD41+CD62P+) и глюкозой плазмы крови натощак ($R_s=0,4$; $p<0,05$), количеством активированных тромбоцитов и постпрандиальной гликемией ($R_s=0,5$; $p<0,05$), PAI-1 и адипонектином ($R_s=0,4$; $p<0,05$), PAI-1 и лептином ($R_s=0,4$; $p<0,05$). В группе мужчин с МС и НССКФ без нарушений углеводного обмена обнаружены лишь симбатные зависимости PAI-1 с С-пептидом ($R_s=0,4$; $p<0,05$) и лептином ($R_s=0,4$; $p<0,05$).

При оценке параметров углеводного обмена выявлены закономерные межгрупповые различия (см. табл. 2).

В основной группе выявлены положительные корреляционные связи между глюкозой крови натощак и лептином ($R_s=0,4$; $p<0,05$), инсулином и лептином ($R_s=0,4$; $p<0,05$), инсулином и PAI-1 ($R_s=0,4$; $p<0,05$), отрицательные – между глюкозой крови натощак и адипонектином ($R_s=-0,4$;

$p < 0,05$). В группе мужчин с МС и НССКФ без нарушений углеводного обмена наблюдались положительные связи между инсулином и лептином ($R_s = 0,5$; $p < 0,05$), инсулином и количеством эритроцитов в крови ($R_s = 0,6$; $p < 0,05$), С-пептидом и лептином ($R_s = 0,4$; $p < 0,05$), С-пептидом и количеством эритроцитов ($R_s = 0,7$; $p < 0,05$), С-пептидом и PAI-1 ($R_s = 0,4$; $p < 0,05$); отрицательная корреляционная связь — между инсулином и задержкой скорости сгустка ($R_s = -0,4$; $p < 0,05$).

При оценке уровней адипокинов выявлены статистически значимые межгрупповые различия. Концентрация лептина в основной группе была выше, чем в контрольной группе: $13,56 \pm 1,40$ и $8,95 \pm 1,60$ нг/мл соответственно ($p < 0,01$). В основной группе выявлена положительная корреляционная связь между адипонектином и плотностью сгустка ($R_s = 0,4$; $p < 0,05$). В контрольной группе уровень адипонектина положительно коррелировал как с плотностью сгустка ($R_s = 0,6$; $p < 0,05$), так и с задержкой скорости сгустка ($R_s = 0,6$; $p < 0,05$).

Уровень общего тестостерона у пациентов с НССКФ и МС вне зависимости от наличия в его составе НУО был в пределах референтных значений, однако в основной группе отмечаются достоверно более низкие значения данного полового стероида по сравнению с пациентами контрольной группы: $11,54 \pm 0,70$ и $14,50 \pm 1,10$ нмоль/л соответственно ($p < 0,05$). Вне зависимости от наличия нарушений углеводного обмена у больных с МС при НССКФ выявляли одинаковой силы положительную корреляционную взаимосвязь между концентрацией общего тестостерона и стационарной скоростью роста сгустка ($R_s = 0,4$; $p < 0,05$).

В отношении показателей красной крови значимых межгрупповых различий не обнаружено. В основной группе выявлена положительная корреляционная взаимосвязь между гемоглобином и скоростью роста сгустка ($R_s = 0,4$; $p < 0,05$). Также в этой группе наблюдалась положительная корреляция RDW с D-димером ($R_s = 0,4$; $p < 0,05$) и плотностью сгустка ($R_s = 0,6$; $p < 0,05$).

В группе мужчин с НССКФ и МС без нарушений углеводного обмена выявлена взаимосвязь гематокрита с появлением спонтанных сгустков ($R_s = 0,5$; $p < 0,05$) и скоростью роста сгустка ($R_s = 0,5$; $p < 0,05$).

Значимых межгрупповых различий по уровню креатинина, СКФ и альбуминурии обнаружено не было, однако у мужчин с НССКФ и МС без нарушений углеводного обмена концентрация креатинина положительно коррелировала с уровнями

адипонектина ($R_s = 0,4$; $p < 0,05$) и гомоцистеина ($R_s = 0,4$; $p < 0,05$).

ОБСУЖДЕНИЕ

В ходе проведенного исследования мы оценивали состояние гемостаза и влияние факторов, ассоциированных с протромбогенными изменениями, у мужчин с МС при НССКФ. Согласно результатам экспериментальных работ, гипергомоцистеинемия в сочетании с метаболическими нарушениями вносит значительный вклад в развитие тромботических ангиопатий [5, 10]. Данные мировой литературы и полученные нами данные указывают на высокую частоту нарушений обмена гомоцистеина при сочетании МС и НССКФ [11–13]. Это можно лишь отчасти связать со снижением почечного клиренса гомоцистеина, недостаточным поступлением и/или усвоением витаминов группы В, побочными эффектами лекарственной терапии в условиях неизбежной полипрагмазии. Вероятно, более значимая роль в развитии ГГЦ принадлежит генетическим дефектам в ферментативных системах, регулирующих метаболизм данной аминокислоты [14]. У большинства обследованных пациентов с МС были выявлены полиморфизмы, ассоциированные с ГГЦ. Оценка их клинического значения требует проведения дальнейших целенаправленных исследований. При сравнении групп больных с различным составом МС мы не выявили различий по уровню гомоцистеина, что указывает на отсутствие взаимосвязи между степенью ГГЦ и наличием патологии углеводного обмена при метаболических нарушениях и согласуется с данными мировой литературы [15].

Тромбообразование представляет собой целый каскад процессов, на который влияет большое количество факторов, включая состояние эндотелия и свойства эритроцитов [16, 17]. Не вызывает сомнения повышенный риск тромбообразования в условиях ГГЦ [5, 10]. Данные мировой литературы о влиянии ГГЦ на показатели красной крови и обмен железа неоднозначны. В основной группе нами выявлена положительная взаимосвязь между уровнем гомоцистеина и средним содержанием гемоглобина в эритроците (МСН). Из данных литературы известно о положительной корреляции между уровнями сывороточного железа и гомоцистеина, а также между гомоцистеином и ферритином плазмы крови как у здоровых мужчин, так и у мужчин с инфарктом миокарда [18]. Более того, J.E. Baggott и T. Tamura (2015) установили возможность железозависимой конверсии аденозилгомо-

цистеина, цистатионина (*in vitro*) и метионина (*in vivo*) в гомоцистеин [19]. С другой стороны – экспериментально установлено гемолитическое действие гомоцистеина. Механизмы, посредством которых осуществляется данный эффект, в настоящее время уточняются. Предполагается, что гемолиз может быть опосредован воздействием на N-метил-D-аспартатный рецептор эритроцитов (NMDAR). Исследования *in vitro* показывают, что вероятность гемолиза выше при сочетании дефицита витамина B₁₂ и высокого уровня гомоцистеина [20]. E. Zittan и соавт. (2007) установлено повышение риска развития B₁₂-дефицитной анемии у лиц с ГГЦ, обусловленной мутацией гена 5,10-метилентетрагидрофолатредуктазы (полиморфизм C677T, генотип TT) [21]. Также в качестве одного из потенциальных механизмов рассматриваются окисление сульфгидрильной группы гемоглобина и возникновение его внутриэритроцитарной преципитации [20].

В нашем исследовании у пациентов основной группы выявлена положительная корреляционная взаимосвязь между уровнем гомоцистеина и плотностью фибринового сгустка. Неблагоприятные эффекты гомоцистеина при метаболических нарушениях опосредуются через различные факторы гиперкоагуляции [5, 22]. Данные мировой литературы указывают на значительное увеличение уровня фибриногена, числа тромбоцитов и высвобождаемых ими прокоагулянтных микрочастиц в ответ на введение гомоцистеина [23–26], однако результаты исследований в отношении показателей тромбодинамики при ГГЦ спорны. По данным R. Marchi и соавт., уровень гомоцистеина в крови не оказывает значимого влияния на показатели тромбодинамики [27]. При проведении масс-спектрометрического анализа фибриногена установлена возможность его гомоцистеинилирования, что ассоциировано с модификацией α С-домена, нарушениями латеральной ассоциации волокон и связывания с кальцием, приводящими к повреждению структуры фибринового сгустка. Более того, гомоцистеинилирование фибриногена за счет влияния на активность и процессы связывания с фибринолитическими ферментами приводят к увеличению резистентности к фибринолизу [23, 28]. Также в литературе описана гомоцистеин-опосредованная активация прокоагулянтного потенциала красных клеток крови посредством высвобождения микрочастиц [26]. Выявленная вышеописанная корреляция в основной группе представляет интерес в плане дальнейшего изучения изменений показателей тромбодина-

мики в условиях комплексного воздействия ГГЦ и гипергликемии различной степени выраженности. Анализ уровней PAI-1 показал достоверно более высокие значения в основной группе. С одной стороны, повышение PAI-1, вероятно, указывает на выраженность функциональной несостоятельности эндотелия и протромботическую направленность у этих пациентов. Исследования показывают, что эндотелиальная дисфункция сопровождается функциональным угасанием, апоптозом, десквамацией клеток эндотелия, угнетением их регенерации с последующим усилением локальной экспрессии цитокинов и привлечением моноцитов в субэндотелиальное пространство, стимулированием высвобождения прокоагулянтов, в конечном итоге приводящими к интрагломерулярной гипертензии, повышению проницаемости гломерулярной базальной мембраны и формированию тромботических микроангиопатий [5, 29]. С другой стороны – увеличение PAI-1 у пациентов с НССКФ, МС и НУО можно объяснить более выраженной активацией системы ренин-ангиотензин-альдостерон. Данные факторы в совокупности оказывают значимую роль в формировании фиброобразования и склерозирования почечной ткани [5].

В нашем исследовании у пациентов вне зависимости от наличия нарушений углеводного обмена в составе МС при НССКФ выявлены положительные корреляционные взаимосвязи между уровнем инсулина натощак, лептином и PAI-1, что согласуется с данными литературы [1, 29].

Неоднозначны данные о взаимодействиях адипонектина и PAI-1. По нашим данным, у пациентов основной группы выявлена положительная корреляция между этими показателями. Более того, вне зависимости от наличия у пациентов нарушений углеводного обмена в составе МС установлена прямая зависимость между данным адипокином и плотностью фибринового сгустка. Однако при этом в группе сравнения уровень адипонектина положительно коррелировал с задержкой скорости роста сгустка. Общеизвестной является роль гипoadипонектинемии в формировании метаболических нарушений и сердечно-сосудистых поражений, ассоциированных с гиперкоагуляцией [2]. Однако в последние годы была также показана взаимосвязь между адипонектином, в частности, его высокомолекулярной формой и ренальной дисфункцией, анемией, гиперкоагуляцией при СД 2-го типа [30]. Выявленные нами положительные корреляции между адипонектином и креатинином, гликированным гемоглобином в группе срав-

нения также подтверждают ассоциацию данного адипокина с нарушением функции почек при МС. Другие работы указывают на значимость анемии и отсутствие связи с нарушением почечной функции в формировании гиперлипидемии у этих пациентов [31]. Также описано повышение уровня высокомолекулярного адипонектина при СД 2-го типа и сердечно-сосудистых заболеваниях [25]. В связи с неоднозначностью роли адипонектина у пациентов с различными компонентами МС требуются дальнейшие исследования для уточнения условий и механизмов реализации его действия.

У пациентов основной группы выявлена положительная корреляционная взаимосвязь уровня гликемии натощак и после еды с количеством активированных тромбоцитов (CD41+CD62P+). Данное обстоятельство, вероятно, связано с дисбалансом тромбоксансинтезирующей системы тромбоцитов и активацией тромбоцитаггрегирующих агентов вследствие гипергликемии [32].

У мужчин с НССКФ и нарушениями углеводного обмена в составе МС диагностирован достоверно более низкий уровень общего тестостерона по сравнению с пациентами без данных нарушений, что, вероятно, связано с изменениями метаболизма гормона вследствие формирования первичной недостаточности клеток Лейдига и гипоталамо-гипофизарной регуляции тестикулярного стероидогенеза, нарушениями периферического метаболизма данного полового стероида и функционирования систем гипофиз-кора надпочечников, дофамин-пролактин, соматотропный гормон-ИФР-1 [33, 34]. Роль половых стероидов в патологии гемостаза у пациентов с МС и сниженной почечной функцией остается неоднозначной. С одной стороны, ряд работ указывают на то, что более низкие уровни тестостерона у мужчин при ХБП и МС ассоциированы с более высокой смертностью, однако от заместительной гормональной терапии половыми стероидами у этих пациентов рекомендуется воздержаться в связи с отсутствием ожидаемых положительных результатов [7, 33, 35]. С другой стороны – общеизвестным является вклад андрогенов в развитие гиперкоагуляции [36]. Полученная нами положительная корреляция между общим тестостероном и стационарной скоростью роста сгустка также указывает на взаимодействие системы свертывания крови и половых стероидов у пациентов с МС и НССКФ. Однако ряд исследований исключают связь высокого уровня эндогенного тестостерона с тромбофилией [37]. Неоднозначность данных о влиянии

андрогенного статуса и системы гемостаза у мужчин с МС и НССКФ требует дальнейших исследований.

В основной группе выявлены положительная корреляционная связь между уровнем глюкозы натощак и лептином и отрицательная – между гликемией натощак и адипонектином, что указывает на непосредственную взаимосвязь обмена углеводов и липидов при метаболических нарушениях. Более того, у пациентов при МС вне зависимости от наличия в его составе патологии углеводного обмена уровень инсулина положительно коррелирует с уровнем лептина, что согласуется с данными литературы.

Выявленные нами положительные корреляции в основной группе между гемоглобином и скоростью роста сгустка, в группе сравнения – между гематокритом и появлением спонтанных сгустков, скоростью роста сгустка указывают на непосредственное участие красных клеток крови в гемостазе. Также у мужчин с НССКФ и МС без нарушений углеводного обмена обнаружены положительные корреляции количества эритроцитов с инсулином и С-пептидом в сыворотке крови, что представляет интерес в плане изучения механизмов формирования эритроцитоза и его прокоагулянтного потенциала у больных с МС. Отсутствие подобной зависимости у пациентов основной группы, вероятно, свидетельствует об активизации в условиях гипергликемии различных механизмов глюкозотоксичности и других неблагоприятных влияний на эритропоэз, которые по своей силе превосходят обнаруженные в группе сравнения взаимосвязи [38, 39].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, у мужчин с МС и НССКФ определена высокая частота выявления ГГЦ, которая в 90% случаев ассоциирована с наличием генетических дефектов в ферментативных системах, регулирующих обмен данной аминокислоты. Степень ГГЦ у этих пациентов не зависит от наличия нарушений углеводного обмена в составе МС. Нарушения углеводного обмена при МС и начальном снижении почечной функции ассоциированы с прокоагулянтным статусом посредством повышения PAI-1, влияния на процессы формирования фибринового сгустка, многочисленных потенцирующих тромбообразование взаимосвязей между метаболическими и гематологическими показателями и факторами, регулирующими гемостаз. Роль адипонектина в развитии гиперкоагуляции остается не вполне ясной и требует уточ-

нения. Дальнейшее изучение клинического значения выявленных факторов, ассоциированных с гиперкоагуляцией у больных с МС и НССКФ, должно способствовать индивидуализации и повышению эффективности профилактики тромбообразования и сердечно-сосудистых событий у этих пациентов.

Работа выполнена при поддержке гранта Президента РФ для государственной поддержки молодых российских ученых МК-5632.2015.7.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Сушкевич ГН. Тромбогенерирующие системы при тромбофилиях различного генеза. *Медицина неотложных состояний* 2015; (6): 147-167 [Sushkevich GN. Trombogene-rirujushhie sistemy pri trombofilijah razlichnogo geneza. *Medicina neotlozhnyh sostojanij* 2015; (6): 147-167]
2. Шишкин АН, Худякова НВ, Никитина ЕА, Смирнов ВВ. Метаболический синдром у женщин в перименопаузе. *Вестн Санкт-Петербургск ун-та Серия 11* 2013; (3): 39-56 [Shishkin AN, Hudjakova NV, Nikitina EA, Smirnov VV. Metabolicheskij sindrom u zhenshin v perimenopauze. *Vestn S.-Peterb un-ta Ser 11* 2013; (3): 39-56]
3. Singh AK, Kari JA. Metabolic syndrome and chronic kidney disease. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2013;22(2): 198-203. doi: 10.1097/MNH.0b013e32835dda78
4. Смирнов АВ, Добронравов ВА, Кисина АА и др. Клинические рекомендации по диагностике и лечению диабетической нефропатии. *Нефрология* 2015;19(1):67-77 [Smirnov AV, Dobronravov VA, Kisina AA i dr. Clinicheskie rekomendacii po diagnostike i lecheniiu diabeticheskoi nefropatii. *Nefrologiia*. 2015;19(1):67-77]
5. Худякова НВ, Пчелин ИЮ, Шишкин АН и др. Гипергомоцистеинемия и кардиоренальный анемический синдром при сахарном диабете. *Нефрология* 2015; 19 (6): 20-27 [Hudjakova NV, Pchelin IJu, Shishkin AN i dr. Gipergomocisteinemia i kardiorenal'nyj anemicheskij sindrom pri saharom diabete. *Nefrologija* 2015; 19 (6): 20-27]
6. Yang T, Chu CH, Hsu CH et al. Impact of metabolic syndrome on the incidence of chronic kidney disease: a Chinese cohort study. *Nephrology (Carlton)* 2012;17(6):532-538. doi: 10.1111/j.1440-1797.2012.01607.x
7. Khurana KK, Navaneethan SD, Arrigain S et al. Serum testosterone levels and mortality in men with CKD stages 3-4. *Am J Kidney Dis* 2014;64(3):367-374. doi: 10.1053/j.ajkd.2014.03.010
8. Ryu S, Chang Y, Woo HY et al. Time-dependent association between metabolic syndrome and risk of CKD in Korean men without hypertension or diabetes. *Am J Kidney Dis* 2009;53(1): 59-69. doi: 10.1053/j.ajkd.2008.07.027
9. Alberti KG, Eckel RH, Grundy SM et al. Harmonizing the metabolic syndrome: a joint interim statement of the International Diabetes Federation Task Force on Epidemiology and Prevention; National Heart, Lung, and Blood Institute; American Heart Association; World Heart Federation; International Atherosclerosis Society; and International Association for the Study of Obesity. *Circulation* 2009;120(16):1640-1645. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.109.192644
10. Agrawal NK, Kant S. Targeting inflammation in diabetes: Newer therapeutic options. *World J Diabetes* 2014;5(5):697-710. doi: 10.4239/wjd.v5.i5.697
11. Mao S, Xiang W, Huang S, Zhang A. Association between homocysteine status and the risk of nephropathy in type 2 diabetes mellitus. *Clin Chim Acta* 2014;431:206-210. doi: 10.1016/j.cca.2014.02.007
12. Смирнов АВ, Добронравов ВА, Голубев ПВ и др. Распространенность гипергомоцистеинемии в зависимости от стадии хронической болезни почек. *Нефрология* 2005; 9 (2): 48-52 [Smirnov AV, Dobronravov VA, Golubev PV i dr. Rasprostranennost' gipergomocisteinemii v zavisimosti ot stadii hronicheskoi bolezni почек. *Nefrologija* 2005; 9 (2): 48-52]
13. Ruan L, Chen W, Srinivasan SR et al. Plasma homocysteine is adversely associated with glomerular filtration rate in asymptomatic black and white young adults: the Bogalusa heart study. *Eur J Epidemiol* 2009;24(6):315-319. doi: 10.1007/s10654-009-9340-0
14. Malinowska J, Kolodziejczyk J, Olas B. The disturbance of hemostasis induced by hyperhomocysteinemia; the role of antioxidants. *Acta Biochim Pol* 2012;59(2):185-194
15. Zhao MJ, Yang YH, Zhou SJ et al. [Serum homocysteine and metabolic syndrome in middle-aged and elderly men]. [Article in Chinese, abstract in English] *Zhonghua Nan Ke Xue* 2016;22(2):138-142
16. Owens AP 3rd, Mackman N. Microparticles in hemostasis and thrombosis. *Circ Res* 2011;108(10):1284-1297. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.110.233056
17. Сухарева ЕГ, Левин ГЯ. Влияние микровезикул эритроцитов на конечный этап свертывания крови. *Вестн Нижегород ун-та им Н.И. Лобачевского* 2014; 1 (2): 233-236 [Suhareva EG, Levin GJa. Vlijanie mikrovezikul jерitrocytov na konechnyj etap svertyvaniya krovi. *Vestn Nizhegorod un-ta im. N.I. Lobachevskogo* 2014; 1 (2): 233-236]
18. Schiepers OJG, Durga J. Response to Baggott and Tamura: «Serum iron parameters and plasma total homocysteine concentrations». *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2011; 66A: 657-658
19. Baggott JE, Tamura T. Homocysteine, iron and cardiovascular disease: a hypothesis. *Nutrients* 2015;7(2):1108-1118. doi: 10.3390/nu7021108
20. Acharya U, Gau JT, Horvath W et al. Hemolysis and hyperhomocysteinemia caused by cobalamin deficiency: three case reports and review of the literature. *J Hematol Oncol* 2008;1:26. doi: 10.1186/1756-8722-1-26
21. Zittan E, Preis M, Asmri I et al. High frequency of vitamin B12 deficiency in asymptomatic individuals homozygous to MTHFR C677T mutation is associated with endothelial dysfunction and homocysteinemia. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2007;293(1):H860-H865. doi: 10.1152/ajpheart.01189.2006
22. Wada J, Makino H. Inflammation and the pathogenesis of diabetic nephropathy. *Clin Sci (Lond)* 2013;124(3):139-152. doi: 10.1042/CS20120198
23. Malinowska J, Olas B. Homocysteine and its thiolactone-mediated modification of fibrinogen affect blood platelet adhesion. *Platelets* 2012;23(5):409-412. doi: 10.3109/09537104.2011.625509
24. Olas B, Malinowska J, Rywaniak J. Homocysteine and its thiolactone may promote apoptotic events in blood platelets in vitro. *Platelets* 2010;21(7):533-540. doi: 10.3109/09537104.2010.501119
25. Hara K, Uchida T, Takebayashi K et al. Determinants of serum high molecular weight (HMW) adiponectin levels in patients with coronary artery disease: associations with cardio-renal-anemia syndrome. *Intern Med* 2011;50(24):2953-2960
26. Xie R, Jia D, Gao C et al. Homocysteine induces procoagulant activity of red blood cells via phosphatidylserine exposure and microparticles generation. *Amino Acids* 2014;46(8):1997-2004. doi: 10.1007/s00726-014-1755-6
27. Marchi R, Carvajal Z, Weisel JW. Comparison of the effect of different homocysteine concentrations on clot formation using human plasma and purified fibrinogen. *Thromb Haemost* 2008;99(2):451-452. doi: 10.1160/TH07-06-0404
28. Sauls DL, Arnold EK, Bell CW et al. Pro-thrombotic and pro-oxidant effects of diet-induced hyperhomocysteinemia. *Thromb Res* 2007;120(1):117-126. doi: 10.1016/j.thromres.2006.08.001
29. Кучер АГ, Смирнов АВ, Каюков ИГ и др. Лептин – новый гормон жировой ткани: значение в развитии ожирения, патологии сердечно-сосудистой системы и почек 2005; 9(1): 9-19 [Kucher AG, Smirnov AV, Kaiukov IG i dr. Leptin – novyi' gormon zhirovoi tkani: znachenie v razvitiu ozhireniia, patologii serdechno-sosudistoi' sistemy' i почек 2005; 9(1): 9-19]
30. Aso Y, Wakabayashi S, Terasawa T et al. Elevation of

serum high molecular weight adiponectin in patients with Type 2 diabetes and orthostatic hypotension: association with arterial stiffness and hypercoagulability. *Diabet Med* 2012;29(1):80-87. doi: 10.1111/j.1464-5491.2011.03364.x

31. Aso Y, Suganuma R, Wakabayashi S et al. Anemia is associated with an elevated serum level of high-molecular-weight adiponectin in patients with type 2 diabetes independently of renal dysfunction. *Transl Res* 2009;154(4):175-182. doi: 10.1016/j.trsl.2009.07.005

32. Grant PJ. Diabetes mellitus as a protrombotic condition. *J Intern Med* 2007;262 (2):157-172. doi: 10.1111/j.1365-2796.2007.01824.x

33. Иванов НВ, Сильницкий ПА, Ворохобина НВ. Нарушения репродуктивной функции у мужчин с метаболическим синдромом. *Балтийск журн соврем эндокринологии* 2011; (2): 98-105 [Ivanov NV, Sil'nickij PA, Vorohobina NV. Narusheniya reproduktivnoj funkcii u muzhchin s metabolicheskim sindromom. *Baltiyskij zhurnal sovremennoj endokrinologii* 2011; (2): 98-105]

34. Ventimiglia E, Capogrosso P, Serino A et al. Metabolic syndrome in White-European men presenting for secondary couple's infertility: an investigation of the clinical and reproductive burden. *Asian J Androl* 2016. doi: 10.4103/1008-682X.175783. [Epub ahead of print]

35. Dhindsa S, Reddy A, Karam JS et al. Prevalence of subnormal testosterone concentrations in men with type 2 diabetes and chronic kidney disease. *Eur J Endocrinol* 2015;173(3):359-366. doi: 10.1530/EJE-15-0359

36. Glueck CJ, Wang P. Testosterone therapy, thrombosis, thrombophilia, cardiovascular events. *Metabolism* 2014;63(8):989-994. doi: 10.1016/j.metabol.2014.05.005

37. Holmegard HN, Nordestgaard BG, Schnohr P. et al. Endogenous sex hormones and risk of venous thromboembolism in women and men. *J Thromb Haemost* 2014;12(3):297-305. doi: 10.1111/jth.12484.

38. Гарипова МИ, Усманова РР, Веселов СЮ и др. Закономерности транспорта гидрофильных гормонов в крови человека *Вестн Башкирск ун-та* 2013; 18 (4): 1062-1064 [Garipova MI, Usmanova RR, Veselov SJu i dr. Zakonomernosti transporta gidrofilnyh gormonov v krvi cheloveka *Vestn Bashkirsk un-ta* 2013, 18 (4): 1062-1064]

39. Салтыков ББ, Пауков ВС. Диабетическая микроангиопатия. *Медицина*, М., 2002; 238 [Saltykov BB, Paukov VS. Diabeticheskaja mikroangiopatija / B.B. Saltykov, B.C. Paukov. *Medicina*, M., 2002; 238]

Сведения об авторах:

Худякова Наталья Валерьевна

Россия, 197374, Санкт-Петербург, ул. Оптиков, д. 54, ФГБУ Всероссийский центр экстренной и радиационной медицины им. А.М. Никифорова МЧС России, терапевтическое отделение поликлиники, канд. мед. наук. Тел.: (812) 339-39-39, Россия, 199106, Санкт-Петербург, 21-я линия В.О., д. 8а, ФГБОУ ВО Санкт-Петербургский государственный университет, кафедра факультетской терапии. Тел.: (812) 326-03-26, E-mail: uhs83@mail.ru

Natalia Hudiakova MD, PhD

Affiliations: 197374, Russia, St-Petersburg, Optikov st., build. 54, The Federal State Budgetary Institute «The Nikiforov Russian Center of Emergency and Radiation Medicine», The Ministry of Russian Federation for Civil Defense, Emergencies and Elimination of Consequences of Natural Disasters, Therapeutic department of outpatient clinic, Phone (812) 339-39-39

199106, Russia, St-Petersburg, 21 line V.O., build. 8a, Saint Petersburg State University, Department of Faculty Therapy, Phone (812) 326-03-26, E-mail: uhs83@mail.ru

Беззубова Татьяна Германовна

Россия, 197374, Санкт-Петербург, ул. Оптиков, д. 54, ФГБУ Всероссийский центр экстренной и радиационной медици-

ны им. А.М. Никифорова МЧС России, заведующая терапевтическим отделением поликлиники. Тел.: (812) 339-39-39, E-mail bezzubovat@mail.ru

Tatiana Bezzubova

Affiliations: 197374, Russia, St-Petersburg, Optikov st., build 54, The Federal State Budgetary Institute «The Nikiforov Russian Center of Emergency and Radiation Medicine», The Ministry of Russian Federation for Civil Defense, Emergencies and Elimination of Consequences of Natural Disasters, Head of therapeutic department of outpatient clinic. Phone (812) 339-39-39; E-mail: bezzubovat@mail.ru

Пчелин Иван Юрьевич

Россия, 199106, Санкт-Петербург, 21-я линия В.О., д. 8а, ФГБОУ ВО Санкт-Петербургский государственный университет, кафедра факультетской терапии, канд. мед. наук. Тел.: (812) 326-03-26, E-mail: cftspbu@mail.ru

Ivan Pchelin MD, PhD

Affiliations: 199106, Russia, St-Petersburg, 21 line V.O., build. 8a, Saint Petersburg State University, Department of Faculty Therapy. Phone (812) 326-03-26; E-mail: cftspbu@mail.ru

Проф. Шишкин Александр Николаевич

Россия, 199106, Санкт-Петербург, 21-я линия В.О., д. 8а, ФГБОУ ВО Санкт-Петербургский государственный университет, кафедра факультетской терапии, д-р мед. наук. Тел.: (812) 326-03-26, E-mail: alexshishkin@bk.ru

Prof. Alexandr N. Shishkin MD, PhD, DMedSci

Affiliations: 199106, Russia, St-Petersburg, 21 line V.O., build 8a, Saint Petersburg State University, Department of Faculty Therapy. Phone (812) 326-03-26; E-mail: alexshishkin@bk.ru

Смирнов Виктор Владимирович

Россия, 194100, Санкт-Петербург, Литовская ул., д. 2, ГБОУ ВПО Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет, кафедра госпитальной терапии с курсом эндокринологии и ВПТ, канд. мед. наук. Тел.: (812) 295-06-46, E-mail: vs@kodeks.com

Victor Smirnov MD, PhD

Affiliations: 194100, Russia, St-Petersburg, Litovskaia st., build 2, Saint Petersburg State Pediatric Medical University, Department of Hospital Therapy with the course of Endocrinology and military-field therapy. Phone (812) 295-06-46; E-mail: vs@kodeks.com

Иванов Никита Владимирович

Россия, 195273, Санкт-Петербург, ул. Вавиловых, д. 14, ГБОУ ВПО Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова, кафедра эндокринологии им. акад. В.Г. Баранова, канд. мед. наук. Тел.: (812) 555-08-70, E-mail: baltic.forum@gmail.com

Nikita Ivanov MD, PhD

Affiliations: 195273, Russia, St-Petersburg, Vavilovich st., build 14, North-West State Medical University named after I.I. Metchnikov, Endocrinology Department named after V.G. Baranov. Phone (812) 5550870; E-mail: baltic.forum@gmail.com

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Поступила в редакцию: 24.06.2016 г.

Принята в печать: 05.12.2016 г.

© А.Л.Арьев, А.А.Чесноков, С.Д.Дзахова, Н.А.Овсянникова, Г.Т.Арьева, 2017
УДК [616-056.257+616.611]-055.1 : 616-008.341.5

А.Л. Арьев, А.А. Чесноков, С.Д. Дзахова, Н.А. Овсянникова, Г.Т. Арьева

МУЛЬТИМОРБИДНОСТЬ КАК ОДИН ИЗ ПРЕДИКТОРОВ РИСКА РАЗВИТИЯ КОНТРАСТ-ИНДУЦИРОВАННОЙ НЕФРОПАТИИ В ГЕРИАТРИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ

Кафедра геронтологии и гериатрии Северо-Западного государственного медицинского университета им. И.И. Мечникова, Санкт-Петербург

A.L. Ariev, A.A. Chesnokov, S.D. Dzakhova, N.A. Ovsiannikova, G.T. Arieva

MULTIMORBIDITY AS ONE OF RISK PREDICTORS FOR CONTRAST INDUCED NEPHROPATHY IN GERIATRIC PRACTICE

North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov, gerontology and geriatric department; 193015 Saint-Petersburg

РЕФЕРАТ

ЦЕЛЬ: изучение мультиморбидности как фактора риска развития контраст-индуцированной нефропатии при проведении рентгеноэндоваскулярного вмешательства у пациентов старших возрастных групп. **ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ.** Обследованы пациенты возрастных групп: 34 – 59 лет ($49,7 \pm 7,8$ года) – 35 человек (группа контроля), 60 – 74 года ($65,5 \pm 4,1$) – 48 человек и 75 – 82 года ($78,8 \pm 4,2$) – 22 человека. Проведено исследование функционального состояния почек у пациентов пожилого и старческого возраста до и через 24, 48, 120 ч после проведения рентгеноэндоваскулярного вмешательства. Анализировали влияние мультиморбидных состояний на вероятность развития контраст-индуцированной нефропатии (КИН). **РЕЗУЛЬТАТЫ.** Выявлена тесная взаимосвязь между показателями мультиморбидности, сывороточной концентрацией креатинина в разные временные промежутки после рентгеноэндоваскулярного вмешательства и риском развития КИН. **ЗАКЛЮЧЕНИЕ.** У пациентов пожилого и старческого возраста наличие мультиморбидных состояний является фактором риска развития КИН при проведении рентгеноэндоваскулярных вмешательств.

Ключевые слова: мультиморбидность, рентгеноэндоваскулярные вмешательства, контраст-индуцированная нефропатия, пожилой и старческий возраст.

ABSTRACT

AIM: research of multimorbidity as a risk factor for contrast induced nephropathy after X-ray endovascular intervention in patients of senior age groups. **PATIENTS AND METHODS.** Patients of following age groups were examined: 34 – 59 years ($49,7 \pm 7,8$ years) – 35 people (control group), 60 – 74 years ($66,1 \pm 4,1$) – 48 people and 75 – 82 years ($78,8 \pm 4,2$) – 22 people. Kidneys functional status examination was performed in patients of advanced and senile age before and after 24, 48 120 hours after X-ray endovascular intervention. Effect of multimorbidity states on contrast induced nephropathy (CIN) development. **RESULTS.** Strong correlation between different multimorbidity factors, serum creatinine concentration in different time periods after X-ray endovascular intervention and risk of CIN was revealed. **CONCLUSION:** in patients of advanced and senile age multimorbidity is a risk factor for CIN development when carrying out X-ray endovascular interventions.

Key words: multimorbidity, X-ray endovascular interventions, contrast induced nephropathy, advanced and senile age.

ВВЕДЕНИЕ

В современной литературе широко представлена проблема контраст-индуцированной нефропатии в равной степени как вопрос острого повреждения почек на фоне проведения как рентгеноконтрастных исследований, так и рентгеноэндоваскулярных вмешательств [1–5]. Тем не менее, до настоящего времени наиболее дискуссионными остаются вопросы, связанные с развитием и

риском развития контраст-индуцированной нефропатии (КИН) или острого повреждения почек (ОПП) у пациентов старших возрастных групп – пожилого, старческого возраста и долгожителей.

Системный обзор по проблеме моделей прогнозирования риска развития контраст-индуцированной нефропатии был представлен в 2015 году группой S.A. Silver [6], в который с учетом принципов доказательной медицины авторы включили лишь 12 исследований из 3567 опубликованных в рецензируемых международных журналах. После всестороннего статистического анализа было предложено несколько мате-

Арьев А.Л. Россия, 199015, Санкт-Петербург, ул. Кирочная, д. 41. ФГБОУВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» МЗ РФ. Тел.: (812) 303-50-00, E-mail: rector@szgmu.ru

матических моделей для выявления предикторов развития контраст-индуцированной нефропатии. Число показателей в каждой из них колебалось от 3 до 15. В 11 моделях из 12 в качестве статистически наиболее значимого предиктора было представлено наличие предсуществующей хронической болезни почек (ХБП). В одном исследовании вообще не был включен в качестве предиктора факт наличия в анамнезе ХБП [7]. Среди прочих показателей фигурировали возраст (восемь моделей); сахарный диабет (восемь моделей); сердечная недостаточность или снижение фракции выброса (восемь моделей) и объем введенного контраста (семь моделей). В единичных моделях включались пол пациента, характер медикаментозного лечения или какие-либо другие, кроме креатинина сыворотки, лабораторные показатели. Протеинурию, как фактор риска, включала только одна модель [8].

Хорошо известно, что у лиц старших возрастных групп очень часто имеется не одно, а несколько заболеваний. В подобной ситуации обычно используют один из трех терминов: коморбидность, мультиморбидность и полипатия. К сожалению, четкого общепринятого определения критериев каждого из представленных терминов в настоящее время не существует. Мы согласны с большинством интернистов, которые считают, что под коморбидными определенному заболеванию понимаются те из них, которые встречаются при этом заболевании чаще, чем в общей популяции, и имеют с ним некоторые общие этиологические или патогенетические механизмы [9]. В англоязычной литературе широко используется термин «мультиморбидность», под которой понимают наличие нескольких хронических заболеваний у одного больного при отсутствии каких-либо причинно-следственных отношений и статистических характеристик. В нашей статье использован именно этот термин, так как в реальной клинической практике далеко не всегда у конкретного пациента можно детально проанализировать все возможные патогенетические взаимосвязи.

Целью исследования явилось изучение мультиморбидности как фактора риска развития контраст-индуцированной нефропатии при проведении рентгеноэндоваскулярного вмешательства у пациентов старших возрастных групп.

ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

Обследовано 105 пациентов мужского пола с ИБС до и после проведения рентгеноэндоваскулярных вмешательств.

Дизайн исследования

- Критерии включения пациентов в исследование: пациенты, страдающие ИБС, пожилого и старческого возраста, имеющие показания к проведению коронарографии с низким и умеренным риском развития КИН.

- Критерии исключения пациентов из исследования: верифицированная первичная и вторичная нефропатия, хроническая болезнь почек С3 стадии и выше, патология печени, сахарный диабет (инсулинозависимый).

Больные были разделены, согласно классификации ВОЗ, на три возрастные группы:

1. группа среднего возраста (контроль) – 35 человек в возрасте 34 – 59 лет ($49,7 \pm 7,8$ года);

2. группа пожилого возраста – 48 человек в возрасте 60 – 74 лет ($66,1 \pm 4,1$ года);

3. группа старческого возраста – 22 человека в возрасте 75 – 82 лет ($78,8 \pm 4,2$ года).

У всех обследуемых оценивали уровень сывороточного Cr до и через 24, 48, 120 ч (CrP0, CrP24, CrP48, CrP120) после проведения рентгеноэндоваскулярного вмешательства в трех возрастных группах. Скорость клубочковой фильтрации (CCrP0, CCrP24, CCrP48, CCrP120) оценивали по формуле CKD-EPI [10].

Для определения степени риска КИН использовали балльную оценку по R. Mehran и соавт. [11] в модификации В. Barrett и Р. Parfrey [12].

Для комплексной оценки соматической патологии применяли индекс кумулятивной рейтинговой шкалы заболеваний гериатрических больных (Cumulative Illness Rating Scale for Geriatric Patients – CIRS-G) [13].

Методика данного теста заключается в оценке патологических состояний у гериатрического пациента по 14 основным органам и системам органов. Для анализа каждого параметра, являющегося показателем наличия патологического состояния конкретного органа или системы органов у гериатрического больного, применяется 4-х балльная шкала, позволяющая врачу ранжировать степень тяжести сопутствующего патологического процесса в соответствии с инструкцией. Соответственно в зависимости от тяжести сопутствующей патологии сумма баллов может колебаться от 0 до 56.

Показатель CIRS(G) определяется подсчетом общего количества баллов по каждому патологическому состоянию органа или системы органов, с учетом степени их тяжести.

Для анализа сочетанной патологии у каждого конкретного пациента в исследовании также ис-

Таблица 1

Стратификация риска острого снижения функции почек после чрескожного коронарного вмешательства (R. Mehran и соавт., 2004 в модификации B. Barrett и P. Parfrey, 2006)

Факторы риска	Количество баллов		
Систолическое АД <80 мм рт. ст. более 1 ч, инотропная поддержка или внутриаортальная контрпульсация в течение 24 ч после процедуры	5		
Применение внутриаортальной контрпульсации	5		
Сердечная недостаточность (NYHA – III–IV функциональный класс),отек легких в анамнезе или их сочетание	5		
Возраст старше 75 лет	4		
Гематокрит <39% – мужчины и <36% – женщины	3		
Сахарный диабет	3		
Объем контрастного препарата	1 для каждых 100 мл		
Креатинин в сыворотке >1,5 мг/дл (133 ммоль/л)	4		
СКФ (по MDRD): от 40 до <60 мл/мин/1,73 м²	2		
от 20 до 39 мл/мин/1,73 м²	4		
<20 мл/мин/1,73 м²	6		
Критерии риска и балльная оценка			
Критерии риска	Общее количество баллов риска	Риск увеличения уровней Cr p>25%, или >0,5 мг/дл (44 ммоль/л), %	Риск диализа, %
Низкий	5	7,5	0,04
Умеренный	От 6 до 10	14	0,12
Высокий	От 11 до 15	26,1	1,09
Очень высокий	16	57,3	12,6

пользовали показатель мультиморбидности – абсолютное число заболеваний у одного пациента.

Статистический анализ результатов выполняли с использованием пакета прикладных статистических программ «Statistica v6.0» («StatSoft Inc», США). Для оценки силы связи между изучаемыми переменными использовали коэффициент ранговой корреляции Спирмена. Нулевую статистическую гипотезу об отсутствии различий и связей отвергали при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

В табл. 2 представлены результаты корреляционного анализа взаимосвязи параметров функционального состояния почек, мультиморбидности и показателя CIRS(G) в общей выборке. Как видно из таблицы, показатели мультиморбидности и CIRS(G) имели статистически значимые тесные корреляционные взаимосвязи с показателями функционального состояния почек как до проведения рентгеноэндоваскулярного вмешательства, так и через 24, 48 и 120 ч после. Особого внимания заслуживает факт наличия взаимосвязей между показателями мультиморбидности и CIRS(G) с показателем риска развития КИН ($r = 0,68$, $p < 0,05$ и $r = 0,59$, $p < 0,05$ соответственно).

Представляет интерес и подлежит осмыслению тот факт, что показатель риска КИН имел тесные корреляционные взаимосвязи с сывороточной концентрацией креатинина в исследуе-

мые интервалы времени при отсутствии таковых с показателем клиренса креатинина (см. табл. 2). Возможно, это было связано с тем, что исходно в исследование не включались пациенты с высоким и очень высоким риском КИН. Аналогичная картина наблюдалась и при сопоставлении факта наличия СД и клиренсовыми показателями (за исключением CCr120). Последнее также можно объяснить присутствием в исследовании только пациентов с СД 2 типа полностью компенсированного.

Показатели коморбидности и CIRS(G) имели статистически значимую взаимосвязь в первую очередь с показателями риска развития КИН также с сывороточной концентрацией креатинина до проведения эндоваскулярного вмешательства и через 24, 48 и 120 ч после его проведения. Исключение составила 2-я возрастная группа (60–74 года).

ОБСУЖДЕНИЕ

Необходимо отметить, что степень достоверности или выраженности взаимосвязи между показателями мультиморбидности и CIRS(G) с показателем риска развития КИН повышалась от «младшей» – до 59 лет к «старшей» возрастной группе – 75 лет и выше: по показателю коморбидности – $R_s = 0,47 - 0,79 - 0,85$ соответственно, по показателю CIRS(G) – $R_s = 0,45 - 0,72 - 0,76$ соответственно.

Известно, что наиболее серьезным фактором

Таблица 2

Корреляционный анализ взаимосвязи параметров функционального состояния почек, коморбидности/мультиморбидности и показателя CIRS(G) в общей выборке (возраст 34–82 года, n=105) (Spearman Rank Order Correlations)

	Рост (см)	Масса тела (кг)	CrP0	CrP24 (ммоль/л)	CrP48 (ммоль/л)	CrP120 (ммоль/л)	CCr0	CCr24 (мл/мин)	CCr48 (мл/мин)	CCr120 (мл/мин)	Коморбидность	CIRS (G)
СД			0,41	0,33	0,37	0,40	-0,18			-0,19	0,75	0,64
Риск КИН			0,28	0,25	0,24	0,30					0,68	0,59
Возраст			0,28	0,32	0,34	0,35	-0,41	-0,46	-0,42	-0,43	0,63	0,57
Рост, см	1,00	0,32		0,19			0,19	0,20	0,21	0,25		
Масса тела, кг	0,32	1,00	0,24	0,32			0,54	0,60	0,58	0,55		
CrP0		0,24	1,00	0,72	0,67	0,84	-0,42		-0,20	-0,32	0,45	0,43
CrP24, ммоль/л	0,19	0,32	0,72	1,00	0,53	0,64	-0,21	-0,24			0,38	0,35
CrP48, ммоль/л			0,67	0,53	1,00	0,73	-0,31		-0,44	-0,34	0,37	0,40
CrP120, ммоль/л			0,84	0,64	0,73	1,00	-0,47	-0,27	-0,37	-0,51	0,44	0,43
CCr0	0,19	0,54	-0,42	-0,21	-0,31	-0,47	1,00	0,88	0,88	0,95	-0,39	-0,38
CCr24, мл/мин	0,20	0,60		-0,24		-0,27	0,88	1,00	0,85	0,88	-0,36	-0,34
CCr48, мл/мин	0,21	0,58	-0,20		-0,44	-0,37	0,88	0,85	1,00	0,92	-0,30	-0,32
CCr120, мл/мин	0,25	0,55	-0,32		-0,34	-0,51	0,95	0,88	0,92	1,00	-0,36	-0,35
Коморбидность			0,45	0,38	0,37	0,44	-0,39	-0,36	-0,30	-0,36	1,00	0,90
CIRS(G)			0,43	0,35	0,40	0,43	-0,38	-0,34	-0,32	-0,35	0,90	1,00

Примечание. Выделены только статистически значимые коэффициенты корреляции, $p < 0,05$.

риска развития КИН является сахарный диабет. В настоящем исследовании также проведен сопоставительный корреляционный анализ между фактом наличия сахарного диабета у исследуемых пациентов и функциональными показателями почек. Еще раз подтверждено, что СД серьезно повышает риск развития КИН и отрицательно влияет на показатели функционального состояния почек в течение всего периода наблюдения (исходно и через 24, 48 и 120 ч после оперативного вмешательства).

Таким образом, показано, что мультиморбидность [включая индексный показатель CIRS(G)]

тесно взаимосвязана как с самим фактором риска развития КИН, так и с другими факторами риска развития ОПП (сахарный диабет, возраст, креатинин сыворотки до и через 24, 48, 120 ч после коронарографии) и, в конечном счете, может рассматриваться как один из важных факторов риска развития КИН.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Мультиморбидность и ее индексные показатели необходимо учитывать наряду с общепризнанными факторами риска развития ОПП у пациентов пожилого и старческого возраста при проведении рентгеноэндоваскулярных вмешательств.

Индексный показатель CIRS(G) может быть использован для характеристики мультиморбидных состояний у пациентов старших возрастных групп при планировании предстоящих рентгеноэндоваскулярных вмешательств и прогнозирования риска развития контраст-индуцированной нефропатии.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Смирнов АВ, Каюков ИГ, Добронравов ВА, Румянцев АШ. Острое повреждение почек:

Коморбидность - Риск КН – R=0,47 - Возраст – R=0,48 - CrP0 – R=0,75 - CrP24 – R=0,67 - CrP48 – R=0,72 - CrP120 – R=0,72	Коморбидность - Риск КН – R=0,79 - Возраст – R=0,36 - CrP0 – R=0,45 - CrP120 – R=0,33	Коморбидность - Риск КН – R=0,85 - Возраст – R=0,47 - CrP0 – R=0,50 - CrP24 – R=0,48 - CrP48 – R=0,55 - CrP120 – R=0,60
CIRS (G) - Риск КН – R=0,45 - Возраст – R=0,52 - CrP0 – R=0,72 - CrP24 – R=0,67 - CrP48 – R=0,74 - CrP120 – R=0,70	CIRS (G) - Риск КН – R=0,72 - Возраст – R=0,36 - CrP0 – R=0,45 - CrP120 – R=0,36	CIRS (G) - Риск КН – R=0,76 - Возраст – R=0,54 - CrP0 – R=0,41 - CrP24 – R=0,39 - CrP48 – R=0,45 - CrP120 – R=0,52

Рисунок. Корреляционный анализ взаимосвязи параметров функционального состояния почек, коморбидности и показателя CIRS(G) в исследуемых возрастных группах (Spearman Rank Order Correlations).

концептуальные проблемы. *Нефрология* 2014; 18(2): 8-24 [Smirnov AV, Kaiukov IG, Dobronravov VA, Rumyantsev AS. Ostrye povrezhdenie pochek: kontseptual'nye problemy. *Nefrologia* 2014; 18(2): 8-24]

2. Смирнов АВ, Добронравов ВА, Шилов ЕМ, Румянцев АШ. Острое повреждение почек. В Шилов ЕМ, Смирнов АВ, Козловская НЛ, ред. *Нефрология. Клинические рекомендации*. ГЭОТАР-Медиа, М., 2016: 561-616 [Smirnov AV, Dobronravov VA, Shilov EM, Rumyantsev AS. Ostrye povrezhdenie pochek. V Shilov EM, Smirnov AV, Kozlovskaya NL, red. *Nefrologia. Clinicheskie rekomendatsii*. GE OTAR-Media, M., 2016: 561-616]

3. Каюков ИГ, Румянцев АШ. Контраст-индуцированное острое повреждение почек. В Смирнов АВ, Добронравов ВА, Румянцев АШ, Каюков ИГ, ред. Острое повреждение почек. Медицинское информационное издательство, М., 2015: 393-415 [Kaiukov IG, Rumyantsev AS. Kontrast-indutsirovannoe ostrye povrezhdenie pochek. V Smirnov AV, Dobronravov VA, Rumyantsev AS, Kaiukov IG, red. Ostrye povrezhdenie pochek. *Meditsinskoe informatsionnoe izdatel'stvo*, M., 2015: 393-415]

4. Bartorelli AL, Marenzi G. Contrast-induced nephropathy. *J Interv Cardiol* 2008 Feb.; 21(1):74-85

5. Chong E, Poh KK, Liang S et al. Comparison of risks and clinical predictors of contrast-induced nephropathy in patients undergoing emergency versus non-emergency percutaneous coronary interventions. *J Int Cardiol* 2010; 23: 451-459

6. Silver SA, Shah PM, Chertow GM et al. Risk prediction models for contrast induced nephropathy: systematic review. *BMJ* 2015 Aug 27; 351:h4395

7. Marenzi G, Lauri G, Assanelli E et al. Contrast-induced nephropathy in patients undergoing primary angioplasty for acute myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 2004;44: 1780-1785

8. Victor SM, Gnanaraj A, S V et al. Risk scoring system to predict contrast induced nephropathy following percutaneous coronary intervention. *Indian Heart J* 2014;66:517-524

9. Белялов ФИ. Лечение внутренних болезней в условиях коморбидности: монография; изд. 8-е, перераб. и доп. РИО ИГИУВа, Иркутск, 2011: 300 [Belialov FI. *Lechenie vnutrennikh boleznei' v usloviakh komorbidnosti: monografiia*; izd. 8, pererab. i dop. Irkutsk: RIO IGIUVa, 2011: 300]

10. Andrew S. Levey, MD; Lesley A. et al. A New Equation to Estimate Glomerular Filtration Rate. *Ann Intern Med* 2009; 150(9):604-612]

11. Mehran R, Aymong ED, Nikolsky E et al. A simple risk score for prediction of contrast-induced nephropathy after percutaneous coronary intervention: development and initial validation. *J Am Coll Cardiol* 2004; 44: 1393-1399

12/ Barrett BJ, Parfrey PS. Preventing nephropathy induced by contrast medium. *N Engl J Med* 2006; 354 (4): 379-386

13. Miller MD, Paradis CF, Houck PR et al. Rating chronic medical illness burden in geropsychiatric practice and research: application of the Cumulative Illness Rating Scale. *Psychiatry Res* 1992 Mar; 41(3):237-248

Сведения об авторах:

Проф. Арьев Александр Леонидович, д.м.н.
Россия, 199015, Санкт-Петербург, ул. Кирочная, д. 41. ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» МЗ РФ, кафедра геронтологии, гериатрии и сестринского дела, профессор. Тел.: (812) 303-50-00, E-mail: rector@szgmu.ru
Prof. Alexander L. Arieve, MD, PhD, DMedSci.
Affiliations: Russia 199015, St-Petersburg, Kirochnaya str., 41 North-Western State Medical University named after I.I. Mech-

nikov, Department Gerontology, geriatrics and Nursing Care. Phone.: (812) 303-50-00 E-mail: rector@szgmu.ru

Чесноков Александр Алексеевич, заместитель главного врача по качеству медицинской помощи.

Россия, 190103, Санкт-Петербург, наб. реки Фонтанки, д. 148. СПбГБУЗ «Городской гериатрический медико-социальный центр». Тел.: +7 (812) 251-90-27, E-mail: geriatric@mail.ru

Dr. Alexander A. Chesnokov, deputy chief physician for quality of medical care

Affiliations: Russia, 190103, St-Petersburg, Fontanka River Embankment, 148 City geriatric medico-social center. Phone:+7 (812) 251-90-27 E-mail: geriatric@mail.ru

Дзахова Светлана Дмитриевна, к.м.н.

Россия, 199015, Санкт-Петербург, ул. Кирочная, д. 41. ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» МЗ РФ, кафедра геронтологии, гериатрии и сестринского дела, доцент. Тел.: (812) 303-50-00, E-mail: rector@szgmu.ru

Dr. Svetlana D. Dzahova, MD, PhD,

Affiliations: Russia, 199015, St-Petersburg, Kirochnaya str., 41 North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov, Department Gerontology, geriatrics and Nursing Care, associate professor. Phone.: (812) 303-50-00, E-mail: rector@szgmu.ru

Овсянникова Наталья Александровна, к.м.н.

Россия, 199015, Санкт-Петербург, ул. Кирочная, д. 41. ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» МЗ РФ, кафедра геронтологии, гериатрии и сестринского дела, доцент. Тел.: (812) 303-50-00, E-mail: rector@szgmu.ru

Dr. Natalia A. Ovsiannikova, MD, PhD,

Affiliations: Russia 199015, St-Petersburg, Kirochnaya str., 41 North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov, Department Gerontology, geriatrics and Nursing Care, associate professor. Phone: (812) 303-50-00, E-mail: rector@szgmu.ru

Арьева Галина Тарасовна, к.м.н.

Россия, 199015, Санкт-Петербург, ул. Кирочная, д. 41. ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» МЗ РФ, кафедра геронтологии, гериатрии и сестринского дела, доцент. Тел.: (812) 303-50-00, E-mail: rector@szgmu.ru

Dr. Galina T. Arieve, MD, PhD

Affiliations: Russia 199015, St-Petersburg, Kirochnaya str., 41 North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov, Department Gerontology, geriatrics and Nursing Care, associate professor. Phone: (812) 303-50-00, E-mail: rector@szgmu.ru

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Поступила в редакцию: 17.06.2016 г.

Принята в печать: 05.12.2016 г.

© Е.О.Головинова, М.М.Батюшин, Е.С.Левицкая, А.В.Хрипун, 2017
УДК [616.12-005.4 : 616.61+556]-036.8

Е.О. Головинова^{1,2}, М.М. Батюшин¹, Е.С. Левицкая¹, А.В. Хрипун²

ПРОГНОСТИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ ДИСФУНКЦИИ ПОЧЕК И ДИСБАЛАНСА ВОДНЫХ СРЕД ОРГАНИЗМА У БОЛЬНЫХ С ОСТРОЙ КОРОНАРНОЙ ПАТОЛОГИЕЙ

¹Кафедра внутренних болезней № 2 Ростовского государственного медицинского университета, ²кардиологическое отделение № 1 (неотложное) Ростовской областной клинической больницы, Россия

E.O. Golovinova^{1,2}, M.M. Batiushin¹, E.S. Levitskaya¹, A.V. Khripun²

PROGNOSTIC VALUE OF RENAL DYSFUNCTION AND THE IMBALANCE OF BODY AQUATIC ENVIRONMENTS IN PATIENTS WITH ACUTE CORONARY PATHOLOGY

¹Department of Internal Medicine №2 Rostov State Medical University, ²Cardiology department №1 (urgent) Rostov Regional Hospital, Russia

РЕФЕРАТ

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ. Оценка влияния дисфункции почек и нарушения распределения водных сред организма на риск развития сердечно-сосудистых осложнений в позднем периоде после острого коронарного синдрома (ОКС) и реваскуляризации миокарда. **ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ.** Обследовано 120 пациентов с ОКС, перенесших реваскуляризацию миокарда. Производили оценку традиционных и почечных факторов риска (альбинурия 30–300 мг/л, величина СКФ, развитие острого повреждения почек), а также показателей водных сред организма. По завершению обработки первичного материала для установления влияния исследуемых ФР была выделена конечная комбинированная точка исследования – развитие нарушений ритма или смерти пациентов, которые регистрировали спустя 6 мес после восстановления коронарного кровотока. **РЕЗУЛЬТАТЫ.** По результатам проведенного исследования установлено влияние на вероятность развития сердечно-сосудистых осложнений (ССО) таких факторов риска, как наличие альбинурии и острого повреждения почек (ОПП). Эпизод ОПП у пациентов с ОКС ассоциировался с увеличением на вероятность развития нарушений ритма и смерти в отдаленном периоде. Установлено, что наличие ОПП в сочетании с дисбалансом водных сред организма повышает вероятность развития ССО спустя 6 мес после чрескожного коронарного вмешательства у пациентов с ОКС. **ЗАКЛЮЧЕНИЕ.** У пациентов с ОКС и реваскуляризацией миокарда выявлено прогностическое влияние ОПП и нарушения водных сред организма на риск развития ССО.

Ключевые слова: острый коронарный синдром, реваскуляризация миокарда, дисбаланс водных сред организма, гипергидратация, почечные факторы риска, острое повреждение почек.

ABSTRACT

THE AIM. Assessment of the impact of renal dysfunction and imbalance of body aquatic environments distribution on the risk of developing cardiovascular complications in the late period after acute coronary syndrome (ACS) and myocardial revascularization. **PATIENTS AND METHODS.** We examined 120 patients with ACS undergoing myocardial revascularization. We estimated traditional and renal risk factors (albuminuria 30–300 mg/l, the value of GFR, acute kidney injury development), and body aquatic environments factors. Upon completion of the primary material processing, to determine the effect of the studied risk factors, we selected combined endpoint of the study – development of arrhythmias or death of patients, which were registered 6 months after restoration of coronary blood flow. **RESULTS.** By results of the carried out research we established effect on the probability of cardiovascular complications (CVC) by such risk factors as the presence of albuminuria, and acute kidney injury (AKI). AKI episode in patients with ACS associated with increase of arrhythmias and death possibilities in late period. It is established that AKI coupled with an imbalance of body aquatic environments increases the CVC development possibility 6 months after percutaneous coronary intervention in patients with ACS. **CONCLUSION.** In patients with ACS and myocardial revascularization revealed prognostic impact of the AKI and failure of body aquatic environments at the risk of CVC.

Key words: acute coronary syndrome, myocardial revascularization, imbalance of body aquatic environments, hyperhydration, renal risk factors, acute kidney injury.

ВВЕДЕНИЕ

Острый коронарный синдром (ОКС) представляет собой важную проблему для здравоохранения и является причиной значительного роста числа госпитализаций. С социальной, эпидемиологической и экономической точки зрения ОКС вносит наиболее значимый вклад в структуру сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности [1].

Несмотря на успехи, достигнутые в лечении пациентов с ОКС, благодаря активному использованию реперфузионной терапии, в том числе проведению чрескожного коронарного вмешательства (ЧКВ) с реваскуляризацией миокарда, актуальными остаются вопросы оценки отдаленного прогноза, прогрессирования ранних и поздних сердечно-сосудистых осложнений. Поиск новых возможностей ранней диагностики отдаленных осложнений ОКС в настоящее время остается одной из важнейших задач. Выявление предикторов неблагоприятного прогноза, выделение критериев высокого риска направлены на своевременное и активное проведение первичной и вторичной профилактики сердечно-сосудистых заболеваний.

Важным звеном в улучшении прогноза и качества жизни больных с ОКС является как можно более точная оценка риска развития неблагоприятных исходов. Поэтому в настоящее время уделяется внимание оценке не только традиционных факторов риска на отдаленный сердечно-сосудистый прогноз, но и наличия дисфункции почек, а также нарушений распределения водных секторов организма в остром периоде коронарной патологии.

Очевидна важность понимания механизмов и формирования представлений о развитии нарушений функции почек при ОКС. Как острая, так и хроническая дисфункция почек являются важными факторами риска развития сердечно-сосудистых осложнений (ССО) [2]. В свою очередь, прогрессирование или острое развитие сердечно-сосудистой недостаточности, сопровождающееся снижением сократительной функции миокарда, может служить важной причиной нарушений внутрисердечной гемодинамики [3]. Формирование единых патогенетических механизмов, приводящих к ремоделированию и нарушению кардиоренальных взаимоотношений [4], способствует, в частности, неадекватной регуляции водного баланса с формированием синдрома гипергидратации, который в ряде случаев может протекать субклинически [5]. Одним из наиболее перспективных неинвазивных методов оценки

водного баланса при нарушении водовыделительной функции почек является биоимпедансометрия, что, в частности, было убедительно показано у больных, получающих заместительную почечную терапию [6].

Целью нашего исследования явилась оценка влияния дисфункции почек и нарушения распределения водных сред организма на риск развития ССО в отдаленном периоде после ОКС и реваскуляризации миокарда.

ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

В исследование были включены 120 пациентов с ОКС. В ходе дальнейшего обследования у 68 пациентов (56,7%) установлен диагноз нестабильная стенокардия (НС), у 52 (43,3%) – подтвержден острый инфаркт миокарда (ОИМ). Среди наших больных были 101 (84%) мужчина и 19 (16%) женщин, средний возраст составил $57,8 \pm 0,82$ года.

Основным критерием включения в исследование являлось выполнение всем пациентам в первые сутки поступления коронароангиографии с последующим стентированием коронарных артерий. Критериями исключения служили наличие ХБП и ОПП.

Для достижения поставленной цели всем обследуемым производили оценку клинического статуса и учет факторов риска (табл. 1).

Согласно протоколу исследования производили оценку наличия и выраженности дисфункции почек и нарушений распределения водных сред организма. В качестве почечных факторов риска были выбраны следующие: наличие альбуминурии (Ал) более 30 мг/мл, величина скорости клубочковой фильтрации (СКФ) и развитие острого повреждения почек (ОПП). Наличие Ал устанавливали полуколичественным способом с помощью тест-полосок в утренней порции мочи. Величину СКФ определяли расчетным способом по формуле CKD-EPI, на основании известных показателей сывороточного креатинина. ОПП диагностировали на основании прироста креатинина на $26,5 \text{ мкмоль/л}$ за период в течение 48 ч или более чем в 1,5 раза от известного в течение 7 дней и снижения объема мочи (менее $0,5 \text{ мл/кг}$ в течение 6 ч). Для диагностики нарушений распределения водных сред организма использовали метод биоимпедансометрии. Для проведения исследования использовался анализатор водных секторов организма «Диамант», («Диамант», Санкт-Петербург) по стандартной методике фирмы производителя. Обработку полученных результатов производили при помощи

Таблица 1

Клиническая характеристика пациентов с ОКС

Критерий	Значение
Тяжесть ОССН:	
ОССН I класс тяжести по Killip, абс. (%)	99 (82,5)
ОССН II класс тяжести по Killip, абс. (%)	12 (10)
ОССН III класс тяжести по Killip, абс. (%)	4 (3,3)
ОССН IV класс тяжести по Killip, абс. (%)	5 (4,2)
ИМТ, кг/м ²	29,1±0,42
Объем талии, см	92,7±1,02
Избыточная масса тела, абс. (%)	54 (45)
Ожирение I степени, абс. (%)	28 (23,3)
Ожирение II степени, абс. (%)	14 (11,7)
Ожирение III степени, абс. (%)	2 (1,7)
Курящие пациенты, абс. (%)	77 (64,2)
Наличие ОИМ в анамнезе, абс. (%)	40 (33,3)
Наличие СД, абс. (%)	21 (17,5)
ФВ, %	51,4±0,63
Наличие ФВ менее 50%, абс. (%)	45 (37,5)
КДР, мм	53,6±0,45
КДО, мм	138,8±2,61
ОХС, ммоль/л	5,2±0,12
ТГ, ммоль/л	1,92±0,07

Примечание. ОССН – острая сердечно-сосудистая недостаточность, ИМТ – индекс массы тела, ОИМ – инфаркт миокарда, ФВ – фракция выброса по Simpson, КДР – конечный диастолический размер, КДО – конечный диастолический объем, СД – сахарный диабет, ОХС – общий холестерин, ТГ – триглицериды.

Таблица 2

Сравнительная характеристика больных в зависимости от наличия ОПП

Показатель	Первая группа, n=14	Вторая группа, n=106	p
ФВ менее 50%, абс. (%)	8 (57,1)	37 (34,9)	>0,05
ОССН III и IV класс тяжести по Killip, абс. (%)	3 (21,4)	5 (4,7)	>0,05

компьютерной программы «Анализ состава тела и водного баланса». Оценивали такие показатели, как объем общей воды (ООВ), объем общей жидкости (ООЖ), объем внутриклеточной жидкости (ОВнутрикл.ж.), объем внеклеточной жидкости (ОВнекл.ж.). ООЖ состоит из внеклеточной и внутриклеточной жидкости, а ООВ – из внеклеточной, внутриклеточной жидкости и жидкостей, находящихся в организме в связанном состоянии.

Через 6 мес после реваскуляризации миокарда производили анализ отдаленных сердечно-сосудистых осложнений, в качестве которых были выбраны впервые возникшее нарушение сердечного ритма и смерть. За период наблюдения аритмии de novo выявлены у 4 больных (3,3%): у 2 пациентов частая желудочковая экстрасистолия, ритмированная по типу би- и тригеминии, у 1 –

пароксизмальная форма фибрилляции предсердий, и в 1 случае установлен эпизод желудочковой тахикардии. Фатальное сердечно-сосудистое событие зарегистрировано у 1 пациента (0,8%).

Статистический анализ данных проводился с помощью пакета прикладных статистических программ «Statistica 8,0» («StatSoft Inc.», США). Данные приведены в форме средняя арифметическая ± ошибка средней. Для попарного сравнения зависимых групп использовали t-критерий Стьюдента. Степень влияния исходных факторов развитие ССО оценивали в ходе логистического регрессионного анализа. Нулевую статистическую гипотезу об отсутствии различий и связей отвергали при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

По результатам проведенного исследования распространенность Ал у пациентов с ОКС составила 62,5% случаев (75 больных), со средним уровнем Ал 230,0±3,2 мг/л. На основании результатов логистического регрессионного анализа показано, что наличие Ал перед выполнением ЧКВ и после восстановления коронарного кровотока достоверно влияет на риск развития отдаленных сердечно-сосудистых осложнений (впервые возникшее нарушение ритма и смерть) (χ^2 -критерий – 3,81, $p < 0,04$). Вероятность достижения конечной точки (нарушений ритма и смерти) в случае наличия Ал составляет 31%.

При анализе влияния степени снижения СКФ на риск развития ССО статистически значимой математической модели получить не удалось (χ^2 -критерий – 0,73, $p = 0,3$).

У обследованных нами больных не было абсолютных показаний к катетеризации мочевого пузыря, поэтому точное измерение почасового диуреза не проводили. В связи с этим для выявления ОПП осуществляли динамический контроль уровня креатинина в сыворотке. Концентрация креатинина в сыворотке крови на момент поступления больных составила 95,61±1,53 мкмоль/л, а при выписке из стационара – 101,39±1,89 мкмоль/л, $p = 0,1$. Из 120 больных развитие ОПП было зарегистрировано у 14 пациентов (11,7%). У больных, перенесших ОПП, отдаленные ССО наблюдали в 21%, у пациентов без дисфункции почек – в 2% случаев (χ^2 -критерий – 7,17, $p = 0,007$).

С целью исключения влияния других факторов на вероятность достижения комбинированной конечной точки в группе больных с ОКС и ОПП был проведен сравнительный анализ основных предикторов, характеризующих тяжесть тече-

Таблица 3

Распределение объемов жидкостей у пациентов с ОКС

Параметры	Должные	Установленные	p
ООВ, л	45,55±0,47	48,43±0,61	0,0002
ООЖ, л	36,46±0,37	37,31±0,43	0,14
ОВнутркл.ж, л	24,37±0,24	25,47±0,29	0,004
ОВнекл.ж, л	21,66±9,4	11,91±0,26	0,3

Таблица 4

Риск увеличения вероятности смерти и нарушений ритма сердца при наличии ОПП и дисбаланса водных сред организма

Показатель	Увеличение риска вероятности развития конечной точки, %	p	OR
Снижение ООВ	44	0,01	2
Увеличение ОВнутрик.ж.	39	0,02	1,96
Снижение Овнекл.ж.	37	0,02	6,34

ния ОКС и имеющих самостоятельное значение в формировании неблагоприятного прогноза. В первую группу включены 14 пациентов (11,7%) с наличием ОПП, во вторую группу – 106 больных (88,3%) без ОПП. Статистически значимой разницы между выделенными группами по количеству случаев развития ОССН III и IV класса тяжести по Killip, а также систолической дисфункции миокарда получено не было (табл. 2).

По протоколу исследования всем пациентам проводили определение нарушений распределения водных объемов организма. Характеристика результатов биоимпедансометрии с учетом должных и средних величин исследуемых пациентов приведена в табл. 3.

При анализе полученных данных выявлено, что увеличение ООВ по сравнению с должными величинами регистрировалось в 75,5% случаев (91 больной) ($p<0,001$), повышение ООЖ в 68,3% случаев (82 пациента) ($p<0,01$), увеличение ОВнутрик.ж. установлено в 67,5% (81 пациент) ($p<0,01$) и снижение Овнекл.ж. в 58,3% (70 больных) ($p<0,05$). При проведении логистического регрессионного анализа влияние снижения ООВ, ООЖ, ОВнутрик.ж. и Овнекл.ж. в сочетании с ОПП установлено повышение риска развития сердечно-сосудистых осложнений (χ -критерий – 7,86, $p=0,01$ и χ -критерий – 7,22, $p=0,02$). Характеристика увеличения риска вероятности смерти и нарушений ритма при наличии ОПП и дисбаланса водных сред организма представлена в табл. 4.

С целью определения факторов, способных влиять на дисбаланс водных сред организма, про-

водился анализ диуретической терапии. Диуретическую терапию, представленную петлевыми диуретиками, получали 12 больных, в средней дозировке (в перерасчете на фуросемид) $48,3\pm 2,54$ мг. Статистически значимого влияния диуретической терапии на распределение водных объемов организма выявлено не было ($p>0,05$).

ОБСУЖДЕНИЕ

В последние годы активно накапливается все больше данных о прогностическом влиянии кардиоренальных взаимоотношений на развитие сердечно-сосудистых событий [7, 8]. Большое количество исследований посвящено изучению кардиоренальных взаимоотношений при острой коронарной патологии, роли снижения функции почек в формировании прогноза у больных с ОИМ [9]. По данным исследования MONICA Augsburg Surveys у пациентов с хронической болезнью почек (ХБП) при СКФ 15–59 мл/мин/1,73м² риск развития ОИМ повышался в 1,5 раза [10]. А по данным анализа регистров больных с ОИМ выявлено, что наличие острой дисфункции почек приводит к увеличению сердечно-сосудистой смертности на 52% [7, 11]. Установленным фактом являются данные о том, что ОКС является фактором риска развития ОПП [8, 12]. Развитие ОПП неразрывно связано с увеличением смертности, повышением стоимости, длительности лечения больных после ОКС [9, 13]. В ходе поиска прогностического влияния ОПП по нашим данным выявлено влияние наличия ОПП на риск развития нарушений ритма и смерти. По данным A. Tessone и соавт. дисфункция почек ассоциируется с возрастанием риска возникновения ССО, фибрилляции предсердий и фибрилляции желудочков в 3,3 раза [14]. Отдаленный прогноз лечения больных после перенесенной острой сердечно-сосудистой катастрофы, по данным многочисленных исследований, зависит и от тяжести повреждения почек в остром периоде [15]. ОПП на фоне острой коронарной патологии может развиваться по многим причинам, основной вклад среди которых вносят уменьшение объема циркулирующей крови, наличие гипоперфузии почек на фоне снижения систолической функции миокарда, а также применение диуретической терапии [16]. Вместе с тем, наличие ОПП у пациентов с ОКС демонстрирует единство патогенетических механизмов формирования патологий и может свидетельствовать о тяжести патологических реакций у данной когорты больных, что формирует высокий риск развития сердечно-сосудистых осложнений. Результаты

представленной нами работы свидетельствуют о статистически достоверной разнице тяжести клинического состояния пациентов с ОКС, имеющих ОПП. Необходимо отметить, что анализ исследований TIMI показал, что при остром коронарном синдроме снижение СКФ было ассоциировано с возрастанием 30-дневной и 6-месячной летальности, а также частоты рецидивов ишемии миокарда, мозговых инсультов и «больших» кровотечениях [17].

В рамках проведенного исследования была выявлена высокая распространенность экскреции альбумина с мочой (в 62,5% случаев), как одного из маркеров неблагоприятного течения сердечно-сосудистых заболеваний. В ходе проведенного нами анализа была выявлена статически достоверная связь влияния наличия Ал на риск развития нарушений ритма и смерти. По данным многочисленных исследований выявлена взаимосвязь между повышением уровня экскреции альбумина с мочой и резким увеличением сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности [18, 19].

Несомненным остается влияние дисбаланса жидких сред организма на сердечно-сосудистый прогноз. По результатам нашего исследования выявлено перераспределение водных секторов за счет увеличения ООВ, ОВнутрикл.ж. и снижения ОВнекл.ж. При анализе статистически значимое прогностическое влияние на риск развития нарушений ритма и смерти имеет дисбаланс водных сред организма в сочетании с острым повреждением почек. В патогенезе формирования дисбаланса водных сред при острой коронарной патологии немаловажную роль играют почки. При ОКС в сочетании с ОПП в качестве компенсаторных механизмов активируется ренин-ангиотензин-альдостероновая система (РААС). При длительной активации РААС происходит гипоперфузия органов и тканей, действие ангиотензина II приводит к задержке ионов натрия и воды преимущественно за счет расширения внутриклеточного объема [20]. Еще одной предпосылкой к развитию перераспределения жидкости из сосудистого русла в клетки является переход ионов натрия в клеточный сектор при остро возникшей ишемии клеток. Переход ионов натрия в клетку возникает в результате реперфузии поврежденных мембранных структур ионных каналов и энергодефицита, в свою очередь рост внутриклеточной концентрации натрия приводит к повышению осмоконцентрации, и перемещению воды из внеклеточного компартмента в клетки. Совокупность механизмов, потенцирующих реакции единого патогенетического каскада, приводят к формированию дисбаланса водных сред организма у пациентов с ОКС.

В ряде клинических исследований демонстрируется влияние наличия гипергидратации на развитие и прогрессирование острой сердечной недостаточности [21]. Потенцирующее влияние нарушения водных сред организма и почечной функции, как органа, регулирующего и водно-солевой обмен, и активность нейрогуморальных факторов, напрямую формирует прогноз ССЗ. По данным исследования PICARD, включающем пациентов, нуждающихся в интенсивной терапии с сопутствующей сердечно-сосудистой патологией, госпитальная летальность в группе больных с ОПП и перегрузкой жидкостью составила 37% [22, 23].

Группа пациентов с наличием ОПП и нарушением распределения водных сред организма на ранних этапах может подвергаться адекватной медикаментозной коррекции с целью снижения риска развития сердечно-сосудистых осложнений и смерти.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Проведенное нами исследование позволило выявить прогностическую значимость выявления острого повреждения почек, дисбаланса водных сред организма и наличие экскреции альбумина с мочой у больных с острой коронарной патологией. Таким образом, Ал, наличие ОПП и дисбаланс водных секторов организма, а также их комплексный анализ могут выступать как самостоятельные предикторы развития сердечно-сосудистых осложнений в отдаленном периоде после ОКС. Это позволит стратифицировать риск смертности и сердечно-сосудистых событий в долгосрочном прогнозе и тем самым адекватно корректировать рекомендации по ведению больных с острым коронарным синдромом.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Heart Disease and Stroke Statistics – 2015 Update. *Circulation* 2015;131:00-00. DOI: 10.1161/CIR.000000000000152
2. Агранович НВ, Анопоченко АС, Пустовой ДВ, Пилипович ЛА. Ранняя диагностика поражения почек при артериальной гипертензии у пожилых пациентов. *Межд журн прикл и фундамент исследований* 2014;11(5): 817-819 [Agranovich NV, Anopchenko AC, Pustova CB, pilipovic LA. Early diagnosis of renal disease in hypertension in elderly patients. *Intern journal of applied and fundamental research* 2014;11(5): 817-819]
3. Смирнов АВ, Каюков ИГ, Добронравов ВА, Румянцев АШ. Острое повреждение почек: концептуальные проблемы. *Нефрология* 2014; 18 (2): 8-24
4. Смирнов АВ, Петрищев НН, Панина ИЮ и др. Скорость клубочковой фильтрации — показатель функционального

состояния эндотелия на ранних стадиях развития хронической болезни почек. *Тер Арх* 2007; (6): 25-29

5. Wabel P, Chamney P, Moissl U, Jirka T. Importance of whole-body bioimpedance spectroscopy for the management of fluid balance. *Blood Purif* 2009;27(1): 75-80

6. Бовкун ИВ, Румянцев АШ. Состояние жидкостных пространств организма у пациентов с хронической болезнью почек, получающих лечение программным гемодиализом. *Нефрология* 2012; 16(3-1): 98-105

7. Смирнов АВ, Добронравов ВА, Румянцев АШ и др. Национальные рекомендации. Острое повреждение почек: основные принципы диагностики, профилактики и терапии. Часть I. *Нефрология* 2016; 20(1): 79-104

8. Смирнов АВ, Добронравов ВА, Румянцев АШ и др. Национальные рекомендации. Острое повреждение почек: основные принципы диагностики, профилактики и терапии. Часть II. *Нефрология* 2016; 20(2): 86-100

9. Стаценко МЕ, Болотов ДВ. Особенности функционального состояния сердца, почек и кардиоренальных взаимоотношений у больных после хирургической реваскуляризации миокарда. *Росс кард журн* 2012; 6(98): 39-44 [Statsenko ME, Bolotov DV. The functional status of the heart, kidneys and cardiorenal relations in patients after surgical revascularization of the myocardium. *Ross Cardiol J* 2012; 6(98): 39-44]

10. Дзгоева ФУ, Сопоев МО, Гатагонова ТМ и др. 23-й фактор роста фибробластов и новый высокочувствительный тропонин I: ранние маркеры и альтернативные пути поражения сердца при хронической болезни почек. *Тер Арх* 2015;87(6): 68-73 [Dzgoeva FU, Sopoev MU, Galaganova TM. 23 fibroblast growth factor and a new high-sensitivity troponin I: a marker of early and alternative ways of heart disease in chronic kidney disease. *Ter Arh* 2015;87(6): 68-73]

11. Meisinger C, Doring A, Lowel H. Chronic kidney disease and risk of incident myocardial infarction and all-cause and cardiovascular disease mortality in middle-aged men and women from the general population. *Eur Heart J* 2006; 27(10): 1245-1250

12. InTIME-II Investigators. Intravenous NPA for the treatment of infarcting myocardium early: InTIME II, a double-blind comparison of single-bolus lanoteplase vs accelerated alteplase for the treatment of patients with acute myocardial infarction. *Eur Heart J* 2000; 21(24): 2005-2013

13. Смирнов АВ, Каюков ИГ, Добронравов ВА и др. Острое повреждение почек – новое понятие в нефрологии. *Клин нефрол* 2009;1:11-15 [Smirnov AV, Kayukov IG, Dobronravov VA, etc. Acute kidney injury-a new concept in Nephrology. *Clin nefr* 2009;1:11-15]

14. Шутов АМ, Курзина ЕВ, Серов ВА, Ивашкина ТН. Митральная регургитация у больных с хронической сердечной недостаточностью ассоциирована со снижением функционального состояния почек. *Нефрология* 2008; 1(12): 19-23 [Shutov AM, Kurzina EB, Serov VA, Ivashkina TN. Mitral regurgitation in patients with chronic heart failure associated with a decline in the renal function. *Nefr* 2008; 1(12): 19-23]

15. Tessone A, Gottlieb S, Barbash I et al. Underuse of standard care and outcome of patients with acute myocardial infarction and chronic renal insufficiency. *Cardiology* 2007; 108(3): 193-199

16. Parikh C, Coca S, Wang Y, Masoudi F. Long-term Prognosis of Acute Kidney Injury After Acute Myocardial Infarction. *Arch Intern Med* 2008; 168: 987-995

17. Арутюнов ГП, Оганезова ЛГ. Острый инфаркт миокарда и почечная дисфункция. *Клин нефрол* 2010; 3: 39-44 [Arutyunov GP, Oganezova LH. Acute myocardial infarction and renal dysfunction. *Clin nefr* 2010; 3: 39-44]

18. Iason CM, Dumaine RL, Gelfand EV et al. TIMI Study Group. Association of glomerular filtration rate on presentation with subsequent mortality in non-ST-segment elevation acute coronary syndrome: observations in 13,307 patients in five TIMI trials. *Eur Heart J* 2004; 25(22): 1998-2005

19. Левицкая ЕС, Батюшин ММ, Терентьев ВП и др. Оценка влияния почечных факторов риска и параметров коронарной атеросклеротической бляшки на вероятность

развития рецидива стенокардии у больных, подвергшихся реваскуляризации миокарда. *Клин нефрол* 2012;3:30-33 [Levitskaya ES, Batiushin MM, Terent'ev VP et al. Evaluation of the effect of risk factors and intestinal parameters of coronary atherosclerotic plaque on the likelihood of recurrence of angina pectoris in patients undergoing myocardial revascularization. *Clin Nefr* 2012;3:30-33]

20. Левицкая ЕС, Батюшин ММ, Головинова ЕО и др. Прогнозирование снижения фильтрационной функции почек у пациентов ИБС в отдаленном периоде после реваскуляризации миокарда. *Нефрология* 2015;5:42-48 [Levitskaya ES, Batiushin MM, Golovinova EO et al. Prediction of the decline of filtration of kidney function in ischemic patients in the remote period after myocardial revascularization. *Nefr* 2015;5:42-48]

21. Максимов МЛ, Дралова ОВ, Купрейчик ВЛ, Мочкин ИА. Лабораторная диагностика активности ренин-ангиотензин-альдостероновой системы. *Креат кард* 2010; 1: 54-61 [Maksimov ML, Dralova OV, Kupreychik VL, Mockin IA. Laboratory diagnosis of renin-angiotensin-aldosterone system. *The creat card* 2010; 1: 54-61]

22. Ronco C, Cicoira M, McCullough PA. Cardiorenal Syndrome Type 1. Pathophysiological Crosstalk Leading to Combined Heart and Kidney Dysfunction in the Setting of Acutely Decompensated Heart Failure. *J Am Coll Cardiol* 2012;60(12):1031-1042. DOI: 10.1016/j.jacc.2012.01.077

23. Mehta RL, Pascual MT, Soroko S et al. Spectrum of acute renal failure in the intensive care unit: the PICARD experience. *Kidney Int* 2004;66:1613-1621

Сведения об авторах:

Проф. Батюшин Михаил Михайлович

344022, г. Ростов-на-Дону, пер. Нахичеванский, д. 29. Государственное бюджетное образовательное учреждение высшего профессионального образования «Ростовский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, кафедра внутренних болезней № 2. Тел.: +7(918) 501-88-01, email: batjushin-m@rambler.ru
Professor Mikhail M. Batiushin MD, PhD, DMedSci
344022, Rostov-on-Don, trans. Nakhichevan, 29. Government budget educational institution of higher vocational training «Rostov State Medical University» of the Russian Federation Ministry of Health, Department of Internal Medicine № 2, Phone: + 7 (918) 501-88-01, email: batjushin-m@rambler.ru

Головинова Елена Олеговна

344022, г. Ростов-на-Дону, пер. Нахичеванский, д. 29. Государственное бюджетное образовательное учреждение высшего профессионального образования «Ростовский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, кафедра внутренних болезней № 2. Тел.: +7 (928) 116-82-28, email: Dr.Lafisheva@mail.ru
344015, г. Ростов-на-Дону, ул. Благодатная, д. 170. 2Государственное бюджетное учреждение Ростовской области Ростовская областная клиническая больница, кардиологическое отделение № 1 (неотложное). Тел.: +7 (928) 116-82-28, email: Dr.Lafisheva@mail.ru
Elena O. Golovinova, MD

344022 Rostov-on-Don, trans. Nakhichevan, 29. Government budget educational institution of higher vocational training «Rostov State Medical University» of the Russian Federation Ministry of Health, Department of Internal Medicine number 2. Phone: +7 (928) 1168228, email: Dr.Lafisheva@mail.ru

344015 Rostov-on-Don, st. Fertile 170. 2State budgetary institution Rostov region "Rostov Regional Hospital", cardiology department number 1 (urgent). Phone: +7(928)1168228, email: Dr.Lafisheva@mail.ru

Левицкая Екатерина Сергеевна

344022, г. Ростов-на-Дону, пер. Нахичеванский, д. 29. Государственное бюджетное образовательное учреждение высшего профессионального образования «Ростовский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, кафедра внутренних болезней № 2. Тел.: +7(918) 897-94-09, email: es.med@mail.ru

Ekaterina S.Levitskaya, MD, PhD

344022, Rostov-on-Don, trans. Nakhichevan, 29. Government budget educational institution of higher vocational training «Rostov State Medical University» of the Russian Federation Ministry of Health, Department of Internal Medicine № 2, Phone.: +7 (918) 897-94-09, email: es.med@mail.ru

Хрипун Алексей Валерьевич

344015, г. Ростов-на-Дону, ул. Благодатная, д. 170. Государственное бюджетное учреждение Ростовской области «Ростовская областная клиническая больница», кардиологическое отделение № 1 (неотложное). Тел.: +7(918) 558-12-25, email: khripoun@yandex.ru

Alexei V. Khripun, MD, PhD

344015 Rostov-on-Don, st. Fertile 170. 2State budgetary institution Rostov region «Rostov Regional Hospital», cardiology department number 1 (urgent). Phone: +7 (918) 558-12-25, email: khripoun@yandex.ru

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Поступила в редакцию: 24.06.2016 г.

Принята в печать: 05.12.2016 г.

© И.Г.Каюков, Г.Т.Иванова, М.И.Зарайский, О.Н.Береснева, М.М.Парастаева, А.Г.Кучер, А.В.Смирнов, 2017
УДК [616.617-007.272 : 547.963.3]-092

*И.Г. Каюков¹, Г.Т. Иванова², М.И. Зарайский³, О.Н. Береснева¹,
М.М. Парастаева¹, А.Г. Кучер¹, А.В. Смирнов¹*

ЭКСПРЕССИЯ микроРНК-21 В ПОЧЕЧНОЙ ТКАНИ И МОЧЕ У КРЫС С ОДНОСТОРОННЕЙ ОБСТРУКЦИЕЙ МОЧЕТОЧНИКА

¹Научно-исследовательский институт нефрологии Первого Санкт-Петербургского государственного медицинского университета им. акад. И.П. Павлова, ²лаборатория экспериментальной и клинической кардиологии Института физиологии им. И.П. Павлова РАН, ³Научно-методический центр по молекулярной медицине МЗ РФ, лаборатория молекулярной диагностики Первого Санкт-Петербургского государственного медицинского университета им. акад. И.П. Павлова, Санкт-Петербург, Россия

*I.G. Kayukov¹, G.T. Ivanova², M.I. Zarskii³, O.N. Beresneva¹,
M.M. Parastayeva¹, A.G. Kucher¹, A.V. Smirnov¹*

EXPRESSION miRNA-21 IN RENAL TISSUE AND URINE IN RATS WITH UNILATERAL URETERAL OBSTRUCTION

¹Research institute of Nephrology, First Pavlov Saint-Petersburg State Medical University; ²Laboratory of Experimental and Clinical Cardiology, Institute of Physiology named after I.P. Pavlov of the Russian Academy of Sciences; ³Department of Clinical Laboratory Diagnostics, First Pavlov Saint Petersburg State Medical University, Saint-Petersburg, Russia

РЕФЕРАТ

ЦЕЛЬ: оценить уровень экспрессии микроРНК-21 в ткани почек и моче крыс с односторонней обструкцией мочеточника (ОМ). **МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ.** ОМ вызывали путем перевязки левого мочеточника у крыс-самцов линии Wistar (n=10). Срок наблюдения составил 14 сут после моделирования ОМ. Собирали мочу накануне оперативного вмешательства (UmiRNA21_с) и за сутки до окончания эксперимента (UmiRNA21_п), в течение 24 ч. При выведении животного из эксперимента производили забор пробы мочи из лоханки левой почки (UmiRNA21_с) и образцов ткани левой (KmiRNA21_с) и правой (KmiRNA21_п) почек. Экспрессию микроРНК-21 в ткани почек и моче определяли при помощи реакции амплификации (RealTime PCR-протокол). Расчет проводился по методу 2^{-deltaCt}. Статистическую обработку проводили с применением критерия Вилкоксона и коэффициента корреляции Спирмена. Результаты представлены как медиана [нижний – верхний квартиль]. **РЕЗУЛЬТАТЫ.** UmiRNA21_п (3,78[2,0–5,28]) и UmiRNA21_с (3,78[3,25–3,82]) оказались значительно выше, чем UmiRNA21_с (1,15[0,71–1,74]; p=0,0125 и p=0,0069, respectively). Величины UmiRNA21_п и UmiRNA21_с оказались практически одинаковыми. В почках с ОМ тканевой уровень экспрессии микроРНК-21 был несколько выше, чем в контралатеральном органе (p=0,0926). Выявлена значимая прямая корреляция между KmiRNA_с и KmiRNA_п (Rs=0,770, p=0,0092). **ЗАКЛЮЧЕНИЕ.** ОМ вызывает специфические изменения в экспрессии, распределении и выведении микроРНК-21. Однако механизмы активации при почечной патологии данной микроРНК и ее роль в развитии почечного тубулоинтерстициального фиброза требует дальнейших исследований.

Ключевые слова: микроРНК-21, тубулоинтерстициальный фиброз, односторонняя обструкция мочеточника.

ABSTRACT

THE AIM: to estimate the level of expression miRNA-21 in the urine and renal tissue in rats with unilateral ureteral obstruction (UUO). **MATERIAL AND METHODS.** UUO was induced by ligation of the left ureter in male Wistar rats (n=10). Follow-up period was 14 days after UUO modeling. Urine was collected one day before the operation (UmiRNA21_с), and one day before the end of experiment (UmiRNA21_п) during 24 hours. Before releasing animal out of experiment collected urine from left kidney pelvis (UmiRNA21_с) and tissue of left kidney (KmiRNA21_с) and right kidney (KmiRNA21_п). MiRNA-21 expression in kidney tissues and urine was carried out with reaction amplification (RealTime PCR-protocol). Calculation was realized by 2^{-deltaCt} method. Statistical analysis was performed with Wilcoxon test and Spearman correlation coefficient. Results are demonstrated as median [low – upper quartile]. **RESULTS.** UmiRNA21_п (3.78[2.0-5.28]) and UmiRNA21_с (3.78[3.25-3.82]) were significantly higher than UmiRNA21_с (1.15[0.71-1.74]; P=0.0125 and P=0.0069, respectively). UmiRNA21_п and UmiRNA21_с values were practically equal. In kidneys with UUO the tissue levels of miRNA21 expression was a higher than in contralateral organ (P=0,0926). Revealed direct correlation between KmiRNA_с and KmiRNA_п (RS=0,770, P=0,0092). **CONCLUSION.** UUO can cause specific changes in the expression, distribution and excretion of micro RNA-21 and its role in the development of renal tubulointerstitial fibrosis requires further studies.

Key words: miRNA-21, tubulointerstitial fibrosis, unilateral ureteral obstruction.

Каюков И.Г. 197022, Россия, Санкт-Петербург, ул. Л.Толстого, д.17, корп.54. Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова, Научно-исследовательский институт нефрологии, лаборатория клинической физиологии почек. Тел.: (812) 346-39-26, E-mail: kvaka55@mail.ru

ВВЕДЕНИЕ

МикроРНК – это некодирующие РНК, включающие, в среднем, около 22 пар нуклеотидов. Считается, что эти РНК вовлечены в прогрессирование целого ряда заболеваний [1–6]. Они являются регуляторами экспрессии генов на посттранскрипционном уровне. Более 90% генов у млекопитающих находятся под их контролем.

К настоящему времени в геноме человека описано более 2000 миРНК [7]. миРНК обладают специфичностью экспрессии в отношении тканей и типов клеток. Установлено, что для почек специфическими являются миРНК-146а, миРНК-886, миРНК-192, миРНК-194, миРНК-204, миРНК-215 и миРНК-216, а миРНК-196а/б, миРНК-10а/б, миРНК-130, миРНК-146, миРНК-200а, миРНК-30а-е, миРНК-872 и миРНК-21 – высокоспецифичными [8–10]. При этом миРНК-21 довольно обильно экспрессируется и во многих других тканях и клетках человека. Она является наиболее изученной многофункциональной миРНК. Ее ген локализуется в межгенной области хромосомы 17q23,1, размер – 72 пары нуклеотидов, фланкирован белок-кодирующим геном ТМЕМ49. Ген миРНК-21 имеет свой собственный промотор и транскрибируется вне зависимости от ТМЕМ49. МиРНК-21-нокаутные мыши являются жизнеспособными, дают потомство и не имеют отличий в гистологии. Эти данные позволили сделать вывод о том, что миРНК-21 не является обязательным компонентом для нормального развития организма [11].

В настоящее время активно изучается возможное участие миРНК в механизмах развития повреждения почечной ткани при различных заболеваниях. При большинстве поражений почек развитие фиброза определяется комплексом механизмов (иммуновоспалительных, метаболических, гемодинамических), точную грань между ролью которых провести невозможно [12]. Однако на конечном этапе формирования фиброза основную роль играет экспрессия провоспалительных и профибротических цитокинов, которые, зачастую, начинают действовать вне зависимости от причин, вызвавших их активацию. Результаты некоторых исследований позволяют предположить, что миРНК-21 играет ведущую роль в развитии эпителиально-мезенхимальной трансформации и ренального фиброза [11, 13–15]. Однако сведений о деталях экспрессии миРНК-21 и ее последствиях в таких ситуациях недостаточно.

В связи с этим целью нашей работы было оценить уровень экспрессии миРНК-21 в ткани почек и моче у крыс Wistar с односторонней обструкцией

мочеточника (ОМ) – классической моделью экспериментального тубулоинтерстициального фиброза.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Для создания экспериментальной модели тубулоинтерстициального фиброза на фоне ОМ были использованы самцы крыс Wistar (n=10) массой 230–250 г (питомник Колтуши РАН).

Методика выполнения оперативного вмешательства. Под общей анестезией – ксилазин (0,05 мл) в сочетании с тилетамин/золазепам (0,3 мл) внутривенно выполняли перевязку левого мочеточника. На мочеточник накладывали 2 лигатуры (использовали шелк 2/0 Silkam). Участок мочеточника между лигатурами перерезали. Правую почку (с неповрежденным мочеточником) использовали в качестве контроля [16]. Срок наблюдения составил 14 сут после моделирования ОМ.

Накануне оперативного вмешательства и за сутки до окончания эксперимента у крыс, находящихся в метаболической камере, в течение 24 ч собирали мочу для последующего определения экспрессии миРНК-21 (контрольная порция мочи – UmiRNA21_c и моча из интактной почки – UmiRNA21_i соответственно). При выведении животного из эксперимента у каждой крысы производили забор (с помощью шприца) пробы мочи из лоханки левой почки (моча из почки с обструкцией мочеточника – UmiRNA21_o) и образцов ткани левой (KmiRNA21_o) и правой (KmiRNA21_i) почек для определения экспрессии миРНК-21.

Эксперименты выполняли в соответствии с международными стандартами по работе с лабораторными животными с разрешения этического комитета Первого Санкт-Петербургского государственного медицинского университета им. акад. И.П. Павлова.

Экспрессия миРНК-21 в ткани почек и моче экспериментальных животных определялась при помощи реакции амплификации (RealTime PCR-протокол). Расчет проводился по методу 2^{-deltaCt}.

Статистическую обработку данных проводили с применением стандартных пакетов программ прикладного статистического анализа (Statistica 10.0 for Windows). Использовали критерий Вилкоксона и коэффициент корреляции Спирмена. Уровень статистической значимости соответствовал $p < 0,05$. Результаты исследования представлены как медиана [нижний – верхний квартиль].

РЕЗУЛЬТАТЫ

Через 14 дней после оперативного вмешательства экспрессия микроРНК значительно повыша-

Таблица

Матрица корреляций между уровнями относительной экспрессии миРНК-21 в моче и почечной ткани у исследованных животных. Коэффициент ранговой корреляции Спирмена. Статистически значимые коэффициенты выделены жирным шрифтом

Коррелируемые показатели	UmiRNA21 _c	UmiRNA21 _i	UmiRNA21 _o	KmiRNA21 _i	KmiRNA21 _o
UmiRNA21 _c	–	–0,067	0,043	–0,213	–0,249
UmiRNA21 _i	–0,067	–	–0,448	–0,236	–0,212
UmiRNA21 _o	0,043	–0,448	–	0,067	0,117
KmiRNA21 _i	–0,213	–0,236	0,067	–	0,770
KmiRNA21 _o	–0,249	–0,212	0,117	0,770	–

лась как в моче из интактной почки (UmiRNA21_i: 3,78 [2,0–5,28]), так и в моче из почки с перевязанным мочеточником (UmiRNA21_o: 3,78 [3,25–3,82]) по сравнению с контрольными показателями (UmiRNA21_c: 1,15 [0,71–1,74], $p = 0,0125$ и $p = 0,0069$ соответственно; рис. 1, 2). Уровни относительной экспрессии миРНК-21 в моче из неповрежденных почек и органов с обструкцией мочеточника на 14-е сутки эксперимента были практически одинаковыми ($p = 0,953$).

В тканях почек с обструкцией мочеточника уровень экспрессии миРНК-21 (19,22 [4,92–45,25]) был больше, чем в неповрежденном орга-

не (9,38 [0,66–27,86]). Однако эти различия не достигали статистической значимости ($p = 0,0926$).

Была выявлена прямая корреляция между уровнями экспрессии миРНК-21 в тканях почек с обструкцией мочеточника и интактных почках ($R_s = 0,770$, $p = 0,0092$).

Все остальные изученные ассоциации оказались статистически не значимыми (таблица).

ОБСУЖДЕНИЕ

В настоящей работе в моче и почечной ткани крыс с ООМ, как и во многих экспериментальных исследованиях механизмов развития почечного фиброза, выявлялось повышение экспрессии миРНК [13,17]. Более того, в нашей предыдущей работе у пациентов с различными нефропатиями также была обнаружена более высокая мочевого экспрессия миРНК-21, чем у здоровых лиц. При этом у больных с большей выраженностью тубулярной атрофии величина экспрессии миРНК-21 в моче оказалась выше [18].

Установлено, что при повреждении тканей, особенно при инфаркте миокарда [19, 20] и остром повреждении почек [21], миРНК-21 является одной из наиболее активируемых. Длительная избыточная активация миРНК-21 ведет к разрастанию соединительной ткани. Этот факт подтвержден в целом ряде моделей сердечного [22], легочного [23] и почечного [15, 24] фиброза. В то же время, введение олионуклеотидов – ингибиторов миРНК-21 замедляет процессы фиброобразования тканей [15, 24].

Молекулярные механизмы, через которые миРНК-21 приводит к развитию фиброза, в последние годы активно изучаются. Одним из таких механизмов является TGF β /Smad-система, которая стимулирует нуклеарный фактор транскрипции NF κ B, который, в свою очередь, опосредует выработку провоспалительных цитокинов, прежде всего, фактора некроза опухолей α (TNF- α) и интерлейкина-1 β (IL-1 β) [4, 14, 15, 24].

Не вызывает сомнения, что TGF β 1 является

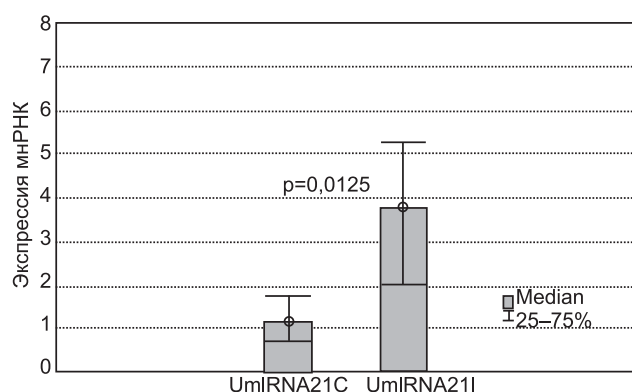


Рис. 1. Экспрессия миРНК-21 в контрольной порции мочи и моче из интактной почки.

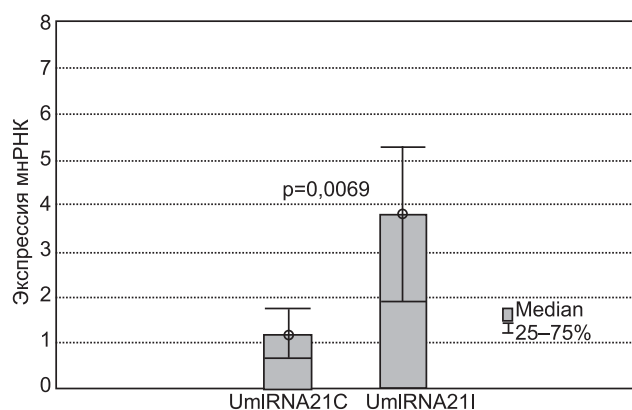


Рис. 2. Экспрессия миРНК-21 в контрольной порции мочи и моче из почки с обструкцией мочеточника.

ключевым медиатором прогрессирования почечного фиброза [25, 26].

В наших предыдущих работах на крысах с ООМ также было выявлено повышение активности как нуклеарного фактора транскрипции NFκB, так и TGFβ1 в почечной ткани [4, 27]. TGFβ1 и его изоформы (TGFβ2 и TGFβ3) синтезируются многими клетками, включая все типы клеток почек, и секретируются в виде латентных предшественников. Связывание активированного TGFβ со своим рецептором приводит к фосфорилированию ряда Smad (Sma and Mad related proteins)-белков, а именно активируемых рецептором Smads (R-Smads). R-Smads затем связываются с так называемым общим Smad-белком (Smad 4), образуя гетеродимерный комплекс. Этот комплекс проникает в ядро, где связываясь с SBE-элементами (Smad binding element) промотерных участков генов-мишеней, регулирует транскрипцию. Так, одно исследование показало, что R-Smads в фибробластах, гладкомышечных клетках сосудов, эпителиальных клетках канальцев связываются с SBE-элементом, расположенном в промоторе гена миРНК-21, запуская таким образом транскрипцию ее предшественников [24, 28]. миРНК-21 в свою очередь подавляет Smad 7, который является ингибитором TGFβ/Smad-пути. Возможны также и другие механизмы, при помощи которых миРНК-21 способствует прогрессированию фиброза, например, активация ERK/MAP-киназы [22].

Необходимо отметить, что уровень экспрессии миРНК-21 в моче значимо повышается при нарастании выраженности атрофии канальцев от незначительной до умеренной. При этом в экспериментальных работах показано, что наибольшая экспрессия миРНК-21 характерна для эпителиальных клеток канальцев [15]. Почечный фиброз характеризуется апоптозом и некрозом тубулярных клеток, лейкоцитарной инфильтрацией, пролиферацией тубулоинтерстициальных фибробластов и накоплением интерстициального матрикса [24] и является конечной стадией повреждения почек.

Полученные данные, по крайней мере, не противоречат предположению о том, что ООМ может активировать экспрессию миРНК-21 в почечной ткани, что далее модулирует деятельность миРНК-21-ассоциированных сигнальных путей формирования почечного фиброза. Однако особенностью результатов настоящего исследования является обнаружение того, что односторонняя перевязка мочеточника приводит к нарастанию экспрессии миРНК-21 в моче не только из повреж-

денной, но и из интактной контралатеральной почки. При этом уровни такой экспрессии оказываются практически идентичными. Отмечены также тенденция к более высоким значениям активации миРНК-21 в почке с ООМ по сравнению с интактной и статистически значимая прямая связь между этими показателями. Все это позволяет несколько расширить взгляды о механизмах индукции экспрессии миРНК в условиях патологии, но не дает ответа на существенный вопрос: какой механизм лежит в основе усиления экспрессии миРНК-21 в моче, полученной из контралатеральной почки? Возможно, в таких условиях эта миРНК из почки с обструкцией высвобождается в системный кровоток и далее попадает в контралатеральный орган и в мочу. Однако такая интерпретация встречает существенное препятствие. Как тогда объяснить отсутствие значимых связей между экспрессией миРНК-21 в почечной ткани и моче? Не исключено, например, что использованное экспериментальное воздействие вообще приводит к усилению экспрессии миРНК-21 на системном уровне за счет неустановленных механизмов. Очевидно, что данные проблемы требуют дополнительного изучения. Тем не менее, стоит иметь в виду, что полученные данные призывают проявить осторожность к использованию мочевой экспрессии миРНК-21, как маркера повреждения почек (почечного фиброза) в клинике. Такая настороженность должна сохраняться, по крайней мере, до тех пор, пока маркерная роль мочевой миРНК-21 не будет четко доказана не только в экспериментальных, но и клинических исследованиях.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, односторонняя обструкция мочеточника вызывает специфические изменения в экспрессии, распределении и выведении миРНК-21. Однако механизмы активации при почечной патологии данной миРНК и ее роль в развитии почечного тубулоинтерстициального фиброза требуют дальнейших исследований.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Kataoka M, Wang DZ. Non-Coding RNAs Including miRNAs and lncRNAs in Cardiovascular Biology and Disease. *Cells* 2014; 3(3): 883-898
2. Condorelli G, Latronico MV, Cavarretta E. microRNAs in cardiovascular diseases: current knowledge and the road ahead. *J Am Coll Cardiol* 2014; 63(21): 2177-2187
3. Gharipour M, Sadeghi M. Pivotal role of microRNA-33 in metabolic syndrome: A systematic review. *ARYA Atheroscler* 2013; 9(6): 372-376
4. Смирнов АВ, Кучер АГ, Добронравов ВА и др. Диетарный

- соевый протеин замедляет развитие интерстициального почечного фиброза у крыс с односторонней обструкцией мочеточника: введение в нутритивную эпигеномику. *Нефрология* 2012; 16(4):75-83 [Smirnov AV, Kucher AG, Dobronravov VA i dr. Dietarnyi soevyi protein zamedljaet razvitie intersticial'nogo pochechnogo fibroza u kryс s odnostoronnei obstrukciei mochetochnika: vedenie v nutritivnyu yepigenomiku. *Nefrologija* 2012; 16(4):75-83]
5. Adams BD, Kasinski AL, Slack FJ. Aberrant Regulation and Function of MicroRNAs in Cancer. *Curr Biol* 2014; 24(16): R762-R776
6. Qingqing W, Qing-Sheng M, Zheng D. The regulation and function of microRNAs in kidney diseases. *IUBMB Life* 2013; 65(7): 602-614
7. Kozomara A, Griffiths-Jones S. miRBase: integrating microRNA annotation and deep-sequencing data. *Nucleic Acids Res* 2011; 39: D152-157
8. Landgraf P, Rusu M, Sheridan R et al. A mammalian microRNA expression atlas based on small RNA library sequencing. *Cell* 2007; 129(7): 1401-1414
9. Sun Y, Koo S, White N et al. Development of a micro-array to detect human and mouse microRNAs and characterization of expression in human organs. *Nucleic Acids Res* 2004; 32(22): e188
10. Chandrasekaran K, Karolina DS, Sepmaniam S et al. Role of microRNAs in kidney homeostasis and disease. *Kidney Int* 2012; 81(7): 617-627
11. Kumarswamy R, Volkmann I, Thum T. Regulation and function of miRNA-21 in health and disease. *RNA Biol* 2011; 8(5): 706-713
12. Lan HY. Diverse Roles of TGF- β /Smads in Renal Fibrosis and Inflammation. *Int J Biol Sci* 2011; 7(7): 1056-1067
13. Duffield JS, Grafals M, Portilla D. MicroRNAs are potential therapeutic targets in fibrosing kidney disease: lessons from animal models. *Drug Discov Today Dis Models* 2013; 10(3):e127-e135
14. Patel V, Noureddine L. MicroRNAs and fibrosis. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2012; 21(4): 410-416
15. Zarjou A, Yang S, Abraham E, Agarwal A et al. Identification of a microRNA signature in renal fibrosis: role of miR-21. *Am J Physiol Renal Physiol* 2011; 301(4): F793-F801
16. Береснева ОН, Парастаева ММ, Иванова ГТ и др. Влияние метформина на формирование тубулоинтерстициального фиброза у крыс. *Нефрология* 2014; 19(6): 45-48 [Beresneva ON, Parastayeva MM, Ivanova GT i dr. Vliyanie metformina na formirovanie tubulointerstical'nogo fibroza u kryс. *Nefrologija* 2014; 19(6): 45-48]
17. Chung AC, Lan HY. MicroRNAs in renal fibrosis. *Front Physiol* 2015; 6:50. doi: 10.3389/fphys.2015.00050
18. Смирнов АВ, Карунная АВ, Зарайский МИ и др. Экспрессия микроРНК-21 в моче у пациентов с нефропатиями. *Нефрология* 2014; 18(6): 59-63 [Smirnov AV, Karunnaya AV, Zarayskiy MI i dr. Ekspressiya mikroRNK-21 v moche u patsientov s nefropatiyami. *Nefrologiya* 2014; 18(6): 59-63]
19. D'Alessandra Y, Devanna P, Limana F et al. Circulating microRNAs are new and sensitive biomarkers of myocardial infarction. *Eur Heart J* 2010; 31(22): 2765-2773
20. Shi B, Guo Y, Wang J, Gao W. Altered expression of microRNAs in the myocardium of rats with acute myocardial infarction. *BMC Cardiovasc Disord* 2010; 10:11
21. Godwin JG, Ge X, Stephan K et al. Identification of a microRNA signature of renal ischemia-reperfusion injury. *Proc Natl Acad Sci USA* 2010; 107: 14339-14344
22. Thum T, Gross C, Fiedler J et al. MicroRNA-21 contributes to myocardial disease by stimulating MAP kinase signalling in fibroblasts. *Nature* 2008; 456: 980-984
23. Liu G, Friggeri A, Yang Y et al. miR-21 mediates fibrogenic activation of pulmonary fibroblasts and lung fibrosis. *J Exp Med* 2010; 207: 1589-1597
24. Zhong X, Chung AC, Chen HY et al. Smad3-mediated upregulation of miR-21 promotes renal fibrosis. *J Am Soc Nephrol* 2011; 22: 1668-1681
25. Bottinger EP. TGF- β in renal injury and disease. *Semin Nephrol* 2007; 27: 309-320
26. Wang W, Koka V, Lan HY. Transforming growth factor- β and Smad signalling in kidney diseases. *Nephrology* (Carlton) 2005; 10(1):48-56
27. Смирнов АВ, Иванова ГТ, Береснева ОН и др. Экспериментальная модель интерстициального почечного фиброза. *Нефрология* 2009; 13(4): 70-74 [Smirnov AV, Ivanova GT, Beresneva ON i dr. Yeksperimental' naja model' intersticial'nogo pochechnogo fibroza. *Nefrologija* 2009; 13(4): 70-74]
28. Davis BN, Hilyard AC, Lagna G, Hata A. SMAD proteins control DROSHA-mediated microRNA maturation. *Nature* 2008; 454:56-61

Сведения об авторах:

Проф. Каюков Иван Глебович

197022, Россия, Санкт-Петербург, ул. Л. Толстого, д. 17, корп. 54. Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова, Научно-исследовательский институт нефрологии, лаборатория клинической физиологии почек, заведующий. Тел.: (812) 346-39-26, E-mail: kvaka55@mail.ru

Prof. Ivan G. Kayukov MD, PhD, DMedSci.

Affiliations: 197022 Russia, St-Petersburg, L. Tolstoy st. 17, build. 54, First Pavlov St.-Petersburg State Medical University, Institute of Nephrology, Laboratory of Clinical Physiology of the Kidney, head. Phone (812)346-39-26, E-mail: kvaka55@mail.ru

Иванова Галина Тажимовна, канд. биол. наук

199034, Россия, Санкт-Петербург, наб. Макарова, д. 6. Институт физиологии им. И.П. Павлова РАН, лаборатория экспериментальной и клинической кардиологии, ст. науч. сотр. Тел.: (812) 328-07-01, E-mail: tazhim@list.ru

Galina T. Ivanova, PhD.

Affiliations: 199034, Russia, St-Petersburg, Makarov emb. 6, Institute of Physiology named after I. P. Pavlov Russian Academy of Sciences, Laboratory of Experimental and Clinical Cardiology, senior researcher. Phone: (812) 3280701, E-mail: tazhim@list.ru

Проф. Зарайский Михаил Игоревич

197022, Россия, Санкт-Петербург, ул. Л. Толстого, д. 6-8, корп. 28. Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова, Научно-методический центр по молекулярной медицине МЗ РФ, лаборатория молекулярной диагностики, зав. лабораторией. Тел.: +7904-334-37-54, E-mail: mzaraiski@yandex.ru

Prof. Mikhail I. Zaraiskii, MD, PhD, DMedSci.

Affiliations: 197022, Russia, St-Petersburg, L.Tolstoy st. 6-8, build. 28, First Pavlov St.-Petersburg State Medical University, Scientific and methodological center for molecular medicine, laboratory of molecular diagnostics, head. Phone: +7904-334-37-54, E-mail: mzaraiski@yandex.ru

Береснева Ольга Николаевна, канд. биол. наук

197022, Россия, Санкт-Петербург, ул. Л. Толстого, д. 17, корп. 54. Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова, Научно-исследовательский институт нефрологии, лаборатория клинической физиологии почек, ст. науч. сотр. Тел.: (812) 346-39-26, E-mail: beresnevaolga@list.ru

Olga N. Beresneva, PhD

Affiliations: 197022, Russia, St-Petersburg, L.Tolstoy st. 17, build. 54, First Pavlov St.-Petersburg State Medical University, Institute of Nephrology, Laboratory of Clinical Physiology of the Kidney, senior researcher. Phone: (812)346-39-26, E-mail: beresnevaolga@list.ru

Парастаева Марина Магрезовна, канд. биол. наук
197022, Россия, Санкт-Петербург, ул. Л. Толстого, д. 17, корп. 54. Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова, Научно-исследовательский институт нефрологии, лаборатория клинической физиологии почек, ст. науч. сотр. Тел.: (812) 346-39-26, E-mail: beresnevaolga@list.ru

Marina M. Parastaeva, PhD.

Affiliations: 197022 Russia, St-Petersburg, L.Tolstoy st. 17, build. 54, First Pavlov St.-Petersburg State Medical University, Institute of Nephrology, Laboratory of Clinical Physiology of the Kidney, senior researcher. Phone: (812)346-39-26, E-mail: beresnevaolga@list.ru

Проф. Кучер Анатолий Григорьевич
197022, Россия, Санкт-Петербург, ул. Л. Толстого, д. 17, корп. 54. Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова, Научно-исследовательский институт нефрологии, заместитель директора. Тел.: +7921-421-18-17, E-mail: prof.kucher@yandex.ru

Prof. Anatoly G. Kucher MD, PhD, DMedSci

Affiliations: 197022, Russia, St-Petersburg, L.Tolstoy st., 17, build. 54, First Pavlov St.-Petersburg State Medical University, Institute of Nephrology, vice-director. Phone: +7921-421-18-17; E-mail: prof.kucher@yandex.ru

Проф. Смирнов Алексей Владимирович

197022, Россия, Санкт-Петербург, ул. Л. Толстого, д. 17, корп. 54. Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова, Научно-исследовательский институт нефрологии, директор. Тел.: (812) 338-69-01; E-mail: smirnov@nephrolog.ru

Prof. Alexey V. Smirnov MD, PhD, DMedSci.

Affiliations: 197022, Russia, St-Petersburg, L.Tolstoy st., 17, build. 54, First Pavlov St.-Petersburg State Medical, Institute of Nephrology, director. Phone: (812) 338-69-01; E-mail: smirnov@nephrolog.ru

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Поступила в редакцию: 18.06.2016 г.

Принята в печать: 05.12.2016 г.

© В.Ю.Перфильев, Я.Ф.Зверев, А.Ю.Жариков, Д.Ю.Лукьяненко, И.В.Лысенко, О.Ш.Атабаева, 2017
УДК [616.613-003.7-08]-092.4

*В.Ю. Перфильев, Я.Ф. Зверев, А.Ю. Жариков, Д.Ю. Лукьяненко,
И.В. Лысенко, О.Ш. Атабаева*

ОПЫТ ПРИМЕНЕНИЯ ПИОГЛИТАЗОНА ДЛЯ ПРОФИЛАКТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОГО УРАТНОГО НЕФРОЛИТИАЗА

Кафедра фармакологии Алтайского государственного медицинского университета, г. Барнаул, Россия

*V.Y. Perfiliev, Y.F. Zverev, A.Y. Zharikov, D.Y. Lukiyanenko, I.V. Lysenko,
O.S. Atabaeva*

EXPERIENCE WITH THE USE OF PIOGLITAZONE FOR THE PREVENTION AND TREATMENT OF EXPERIMENTAL URATE NEPHROLITHIASIS

Department of pharmacology, Altai State Medical University, Barnaul, Russia

РЕФЕРАТ

ЦЕЛЬ. Оценить эффективность селективного агониста PPAR гамма-рецепторов (Peroxisome Proliferator-Activated Receptor) пиоглитазона в качестве средства профилактики и лечения экспериментальной уратной нефропатии. **МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ.** Работа проведена на 37 крысах-самцах линии Вистар. Для формирования уратной нефропатии у крыс ингибировали уриказу путем совместного введения мочевой и оксониевой кислот. Для профилактики и лечения экспериментальной патологии животные получали пиоглитазон. На 21 сутки с помощью биохимических и морфологических методов оценивали полученные изменения. **РЕЗУЛЬТАТЫ.** В условиях экспериментальной терапии наблюдалось достоверное снижение количества уратных камней в почках, значительное уменьшение уровня мочевой кислоты в плазме крови и моче крыс, повышение pH мочи, рост скорости клубочковой фильтрации и угнетение процессов свободно-радикального окисления в крови животных. **ЗАКЛЮЧЕНИЕ.** Длительное применение пиоглитазона в профилактическом и лечебном режимах существенно облегчает течение экспериментального уратного нефролитиаза.

Ключевые слова: пиоглитазон, экспериментальный уратный нефролитиаз, профилактика, лечение.

ABSTRACT

THE AIM. To assess the effectiveness of selective agonist of PPAR gamma receptors (Peroxisome Proliferator-Activated Receptor) pioglitazone, as a drug of prevention and treatment of experimental urate nephropathy. **MATERIAL AND METHODS.** The study was conducted on 37 male rats Wistar stock. For the formation of urate nephropathy in rats inhibited uricase by co-administration of uric acid and oxonium. For the prevention and treatment of experimental pathology animals received pioglitazone. On day 21 using biochemical and morphological techniques were evaluated received changes. **RESULTS.** In the experimental condition were observed significant decrease of urate stones in kidneys, significant decrease of uric acid in blood plasma and urine of rats, increase of the urine pH, increase of glomerular filtration rate and inhibition processes of free radical oxidation in the blood of animals. **CONCLUSION.** Long-term use of pioglitazone in the preventive and therapeutic modes, significantly improves the experimental urate nephrolithiasis.

Key words: pioglitazone, experimental urate nephrolithiasis, prevention, treatment.

ВВЕДЕНИЕ

Четвертая часть населения современных развитых стран страдают метаболическим синдромом (МС) [1, 2]. У таких пациентов, наряду с признаками МС, включающими в себя абдоминальное ожирение, дислипидемию, нарушение толерантности к глюкозе, а также гипертензию, часто отмечаются нарушения метаболизма пуринов, по-

дагра и мочекислый нефролитиаз [3, 4]. Так, в РФ распространенность метаболического синдрома у лиц, страдающих подагрой, составляет, в среднем, 57%, а уратного нефролитиаза у пациентов с МС достигает 21,9% [5, 6]. Попытки определить общие звенья патогенеза этих состояний позволили выявить повышенную кислотность мочи, которая вызвана нарушением образования и почечного транспорта аммония [7–9]. Результаты проведенных с этой целью исследований показывают, что чрезмерная ацидификация мочи обусловлена, главным образом, инсулинорезистентностью [10,

Перфильев В.Ю. 656038, Россия, г. Барнаул, пр. Ленина, д. 40. Алтайский государственный медицинский университет, кафедра фармакологии. Тел.: +7 (3852) 24-18-59, +7 (923) 566-52-45. E-mail: 1991PS@mail.ru.

11]. Мы предположили, что применение препарата, способного повысить чувствительность тканей к инсулину, может привести к уменьшению проявлений уратной нефропатии. В качестве такого препарата было выбрано синтетическое противодиабетическое средство, производное тиозалидиндиона – «пиоглитазон».

Цель данного исследования – оценить эффективность селективного агониста PPAR гамма-рецепторов (Peroxisome Proliferator-Activated Receptor) пиоглитазона в качестве средства профилактики и лечения экспериментальной уратной нефропатии.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Работа проведена на 37 крысах-самцах линии Вистар массой 200–250 г. Животные находились в индивидуальных клетках, приспособленных для сбора мочи. Условия содержания соответствовали требованиям Европейской конвенции по защите позвоночных животных, используемых для экспериментальных и иных научных целей (г. Страсбург, 1986).

Для формирования уратной нефропатии у крыс использовали воспроизведенную нами ранее модель ингибирования уриказы, вызывающую развитие гиперурикемии у грызунов [12]. Животных разделили на 3 группы: 17 контрольных животных и по 10 животных в каждой опытной группе. Контрольная группа в качестве диеты в течение 3 нед ежедневно свободно потребляла по 20 г стандартной лабораторной смеси, содержащей 0,145 г оксониевой кислоты (ОК) и 0,3 г мочевой кислоты (МК). Вторая группа (группа «Профилактика») в профилактическом режиме на протяжении такого же периода времени дополнительно получала внутрь пиоглитазон в дозе 2,2 мг/кг. Животным из третьей группы (группа «Лечение») вводили пиоглитазон в той же дозе с 11-го по 21-й день эксперимента.

В суточной моче животных определяли содержание МК, общего белка, креатинина и активность ферментов-маркеров дисфункции почек: лактатдегидрогеназы (ЛДГ), гамма-глутамилтрансферазы (ГГТ) и N-ацетил-β-D-глюкозаминидазы (НАГ). По окончании эксперимента в крови крыс, полученной после декапитации, определяли содержание МК, креатинина, активность каталазы (КАТ), глутатионпероксидазы (ГПО), супероксиддисмутазы (СОД), восстановленного глутатиона (ВГ), тиобарбитурат-реактивных продуктов (ТБРП), общую антиоксидантную активность (ОАА) и общую прооксидантную активность (ОПА). В поч-

ках крыс определяли те же параметры свободно-радикального окисления (СРО) и подсчитывали количество уратных микролитов в просвете канальцев на срезах, окрашенных гематоксилином и эозином при стократном увеличении.

Для проведения статистического анализа данных использовали пакеты прикладных статистических программ «Microsoft Office Excel 2003» («Microsoft Corporation», США) и «Sigma-Stat 3.5» («Systat Software Inc.», США). Полученные данные приведены в виде средней арифметической ± ошибка средней. Для сравнения данных использовали однофакторный дисперсионный анализ (ANOVA), различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$. Для проведения апостериорных попарных сравнений применяли критерий наименьшей значимой разности (Fisher LSD), различия считали статистически значимыми при $p < 0,0253$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

В табл. 1 приведены показатели содержания мочевой кислоты и функции почек у крыс с экспериментальным уратным нефролитиазом при введении пиоглитазона в профилактическом и лечебном режимах. Введение пиоглитазона животным в обеих группах сопровождалось снижением концентрации МК в плазме экспериментальных животных по сравнению с контрольной группой на 21,4% в группе «Профилактика» и на 35,7% в группе «Лечение», что закономерно повлекло за собой снижение экскреции МК с мочой в 3,9 раза в группе «Профилактика» и в 3 раза в группе «Лечение».

Учитывая важность изменения pH в патогенезе уратного нефролитиаза, необходимо отметить, что применение пиоглитазона в профилактическом режиме (см. табл. 1) привело к существенному сдвигу этого показателя (на 11,1%) в щелочную сторону по сравнению с контролем. В группе животных, которые получали препарат в режиме лечения, также проявилась тенденция к ощелачиванию мочи, не достигавшая, однако, статистической значимости.

Кроме того, нами были зафиксированы признаки снижения тяжести течения уратной нефропатии. Так, оба режима введения пиоглитазона сопровождалось увеличением СКФ в экспериментальных группах и более выраженным у крыс, получавших препарат в режиме «Лечение» (см. табл. 1). Косвенным свидетельством благоприятного влияния пиоглитазона на состояние почечного эпителия служит также тенденция к снижению

Таблица 1

**Показатели содержания мочевой кислоты и функции почек у крыс
с экспериментальным уратным нефролитиазом при введении пиоглитазона
в профилактическом и лечебном режимах**

Группа	n	Мочевая кислота		СКФ, мл/мин	рН мочи, ед	Активность ЛДГ, У/л
		Концентрация в плазме, мг/дл	Экскреция с мочой, мг			
Контроль («К»)	17	1,4±0,09	28,5±1,70	18,0±1,25	7,2±0,21	1,2±0,17
Лечение («Л»)	10	1,1±0,05	7,3±0,65	21,6±2,30	8,0±0,19	1,0±0,17
Профилактика («П»)	10	0,9±0,08	9,5±1,20	25,0±2,21	7,6±0,20	1,0±0,14
Статистическая значимость различий (критерий PLSD Фишера, ANOVA)						
р, «К» и «П»		0,013	<0,001	НД	0,009	НД
р, «К» и «Л»		<0,001	<0,001	0,006	НД	НД
р, «П» и «Л»		НД	НД	НД	НД	НД

Примечание. Зесь и в табл. 2: n – число животных; р – уровень статистической значимости различий; НД – различия статистически незначимы.

Таблица 2

**Показатели активности свободно-радикального окисления в крови крыс
с экспериментальным уратным нефролитиазом при введении пиоглитазона
в профилактическом и лечебном режимах**

Группа	n	ОПА, %	ТБРП, мкМ	ОАА, %	Антиоксидантные ферменты		
					КАТ, %	ГПО, %	СОД, %
Контроль («К»)	17	73,4±4,00	4,8±0,19	36,7±1,92	0,6±0,02	14,1±0,58	18,4±1,72
Лечение («Л»)	10	41,1±1,48	3,8±0,15	30,7±1,01	0,7±0,03	13,8±0,15	16,9±0,42
Профилактика («П»)	10	52,6±0,75	3,5±0,21	35,8±0,90	0,7±0,03	14,4±0,24	16,6±0,42
Статистическая значимость различий (критерий PLSD Фишера, ANOVA)							
р, «К» и «П»		<0,001	<0,001	0,015	НД	НД	НД
р, «К» и «Л»		<0,001	<0,001	НД	НД	НД	НД
р, «П» и «Л»		0,021	НД	НД	НД	НД	НД

уровня ЛДГ в моче крыс в обеих экспериментальных группах. Активность ГГТ и НАГ в моче существенно не изменялись.

Как видно из табл. 2, в результате проведенных экспериментов было зафиксировано значительное снижение общей прооксидантной активности плазмы в обеих экспериментальных группах по сравнению с контрольными значениями. Концентрация ТБРП в плазме крови животных из групп «Профилактика» и «Лечение» также была статистически значимо ниже таковой в контрольной группе в 1,3 и 1,4 раза соответственно. Данные изменения фиксировали на фоне значительного повышения ОАА в почках животных, которые получали пиоглитазон в профилактическом режиме по сравнению с контрольной группой. В группе «Лечение» имелась лишь тенденция к увеличению ОАА в почках. Описанные изменения закономерно повлекли за собой достоверное повышение уровня ВГ в почках: контрольная группа – 2,1±0,18%, группа «Профилактика» – 3,0±0,16% (р = 0,014), группа «Лечение» – 3,5±0,39% (р < 0,001). Интересно, что на этом фоне активность антиоксидантных ферментов в обеих эксперимен-

тальных группах не отличалась от контрольных значений.

Благоприятное действие пиоглитазона на течение экспериментального нефролитиаза подтвердилось в результате подсчета уратных микролитов в гистологических срезах почек. В обеих опытных группах наблюдали значительное уменьшение числа мочекислых камней по сравнению с контрольной группой, причем в большей степени снижение их образования наблюдалось в группе животных, получавших пиоглитазон в лечебном режиме. Если в контрольной группе количество микролитов в просвете почечных канальцев составило 19,6±3,67, то в группе «Профилактика» этот показатель снизился до 9,3±2,35 (р = 0,016), а в группе «Лечение» – до 2,0±0,89 (р < 0,001).

ОБСУЖДЕНИЕ

Полученные результаты свидетельствуют о том, что пиоглитазон участвует не только в метаболизме углеводов и липидов, но и пуринов, что закономерно приводит к уменьшению количества уратных микролитов в почках, снижению концентрации МК в плазме и ее экскреции с мочой.

Как отмечалось выше, важную роль в ацидификации мочи играет инсулинорезистентность. Установлено, что инсулин, активируя инсулиновые рецепторы в почечных канальцах, стимулирует активность изоформы $3\text{ Na}^+/\text{H}^+$ -обменника, который обеспечивает как перенос через мембрану ионов водорода для последующего взаимодействия с NH_3 , так и прямой транспорт NH_3 в просвет канальца [13]. Кроме того, известно, что инсулин активирует метаболизм глутамина через глутамат и α -кетоглутарат, в результате чего образуется аммиак в клетках проксимальных почечных канальцев [14]. Таким образом, инсулинорезистентность приводит к снижению образования и секреции аммония, что и способствует ацидификации мочи. Мы предполагаем, что пиоглитазон, повышая чувствительность инсулиновых рецепторов почечных канальцев к инсулину, активирует функцию изоформы $3\text{ Na}^+/\text{H}^+$ -обменника и, как следствие, транспорт NH_3 в просвет почечного канальца, что и приводит к повышению pH мочи.

Выяснено, что важную роль в патогенезе уратной нефропатии играет активация процессов СРО. Этому способствуют свободные радикалы, которые генерируются в процессе окисления гипоксантина в ксантин, а ксантин – в МК. Эти процессы катализируют ферменты ксантиноксидоредуктаза и ксантиноксидаза, которые и способствуют образованию активных форм кислорода [15]. Кроме того, установлено, что в условиях гиперурикемии в ходе окисления МК образуется уратный радикал, обладающий прямой прооксидантной активностью [16]. Поэтому особый интерес вызвало положительное влияние пиоглитазона на процессы СРО, сопровождающие течение экспериментальной уратной патологии. Вместе с тем, отсутствие изменения активности антиоксидантных ферментов на фоне его приема свидетельствует о том, что снижение процессов СРО в данном случае, по-видимому, обеспечивается активацией неферментной линии антиоксидантной защиты, которая включает в себя низкомолекулярные соединения, обладающие антиоксидантным свойством [14]. Следует отметить, что в низких концентрациях МК сама способна проявлять антиоксидантные свойства, действуя как сквенджер свободных радикалов и хелатор ионов переходных металлов, которые превращаются в слабореактивные формы [16–18]. Не исключено, что пиоглитазон, снижая концентрацию МК в плазме и моче, способствует проявлению ее антиоксидантных свойств.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Длительное применение пиоглитазона в профилактическом и лечебном режимах существенно облегчает течение экспериментального уратного нефролитиаза, что подтверждается достоверным снижением количества уратных камней в почках, значительным уменьшением уровня мочевой кислоты в плазме крови и моче крыс, повышением pH мочи, ростом СКФ и угнетением процесса свободно-радикального окисления в крови животных.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Калашникова МФ. Метаболический синдром: современный взгляд на концепцию, методы профилактики и лечения. *Эффективная фармакотерапия* 2013; 52: 52-63 [Kalashnikova MF. Metabolicheskij sindrom: sovremennyy vzglyad na koncepciju, metody profilaktiki i lechenija. *Jefferktivnaja farmakoterapija*. 2013; 52: 52-63]
2. Kim Y-J, Kim C-H, Sung E-J et al. Association of nephrolithiasis with metabolic syndrome and its components. *Metabolism* 2013; 62 (6): 808-813
3. Антипова ВН, Казеева МВ. Кардиоваскулярный риск и метаболический синдром у больных подагрой. *Изв высших учебных заведений. Поволжский регион. Мед науки* 2015; 1 (33): 112-122 [Antipova VN, Kazeeva MV. Kardiovaskuljarnyj risk i metabolicheskij sindrom u bol'nyh podagroj. *Izvestija vysshih uchebnyh zavedenij. Povolzhskij region. Medicinskie nauki* 2015; 1 (33): 112-122]
4. Бокарев ИН. Метаболический синдром. *Клин мед* 2014; 92 (8): 71-76 [Bokarev IN. Metabolicheskij sindrom. *Klinicheskaja medicina* 2014; 92 (8): 71-76]
5. Барскова ВГ, Елисеев МС, Денисов ИС и др. Частота метаболического синдрома и сопутствующих заболеваний у больных подагрой. Данные многоцентрового исследования *Науч-практ ревматол* 2012; 50 (6): 15-18 [Barskova VG, Eliseev MS, Denisov IS i dr. Chastota metabolicheskogo sindroma i soputstvujushih zabolevanij u bol'nyh podagroj. *Dannye mnogocentrovogo issledovanija Nauchno-prakticheskaja revmatologija*. 2012; 50 (6): 15-18]
6. Akman T, Binbay M, Erbin A et al. The impact of metabolic syndrome on long-term outcomes of percutaneous nephrolithotomy (PCNL). *BJU Int* 2012; 110: E1079-E1083
7. Bobulescu IA, Maalouf NM, Capolongo G et al. Renal ammonium excretion after an acute acid load: blunted response in uric acid stone formers but not in patients with type 2 diabetes. *Am J Physiol Renal Physiol* 2013; 305: E1498-E1503
8. Daskalopoulou SS, Mikhailidis DP, Elisaf M. Prevention and treatment of the metabolic syndrome. *Angiology* 2004; 55 (6): 3145-3152
9. Sakhaee K, Maalouf NM. Metabolic syndrome and uric acid nephrolithiasis. *Semin Nephrol* 2008; 28 (2): 174-180
10. Abate N, Chandalia M, Cabo-Chan AV Jr et al. The metabolic syndrome and uric acid nephrolithiasis: novel features of renal manifestation of insulin resistance. *Kidney Int* 2004; 65: 386-392
11. Cameron MA, Maalouf NM, Adams-Huet B et al. Urine composition in type 2 diabetes: predisposition to uric acid nephrolithiasis. *J Am Soc Nephrol* 2006; 17: 1422-1428
12. Перфильев ВЮ, Зверев ЯФ, Брюханов ВМ и др. Успешный опыт моделирования уратной нефропатии у крыс. *Нефрология* 2016; 4 (20): 93-97 [Perfil'ev VJu, Zverev JaF, Brjuchanov VM i dr. Uspeshnyj opyt modelirovaniya uratnoj nefropatii u krys. *Nefrologija* 2016; 4 (20): 93-97]
13. Curthoys NP. Renal ammonium ion production and excretion. In: Alpern RJ, Caplan M, Moe OW eds. *Seldin and Giebisch's The Kidney Physiology and Pathophysiology* (5th ed.). San Diego, CA: Academic Press, 2013; 1995-2019

14. Nissim I, States B, Nissim I et al. Hormonal regulation of glutamine metabolism by OK cells. *Kidney Int* 1995; (47) 96-105
15. Schulz E, Gori T, Münzel T. Oxidative stress and endothelial dysfunction in hypertension. *Hypertens Res* 2011; 34: 665-673
16. Glantzounis GK, Tsimoyiannis EC, Kappas AM et al. Uric acid and oxidative stress. *Curr Pharm Des* 2005; 32, 11: 4145-4151
17. Титов ВН, Дмитриев ВА, Гушина ОВ и др. Физико-химическая активность мочевой кислоты. Гиперурикемия – нарушение биологических функций эндоекологии и адаптации, биологических реакций экскреции, воспаления и гидродинамического артериального давления. *Успехи совр биол* 2011; 131 (5): 483-502 [Titov VN, Dmitriev VA, Gushhina OV i dr. Fiziko-himicheskaja aktivnost' mochevoj kisloty. Giperurikemija – narushenie biologicheskikh funkcij jendoejologii i adaptacii, biologicheskikh reakcij jekskrecii, vospalenija i gidrodynamiceskogo arterial'nogo davlenija. *Uspehi sovr biol* 2011; 131 (5): 483-502]
18. Parman M.S. Uric acid and cardiovascular risk. *N Engl J Med* 2009; 360: 539

Сведения об авторах:

Перфильев Вячеслав Юрьевич
656038, Россия, г. Барнаул, пр. Ленина, д. 40. Алтайский государственный медицинский университет, кафедра фармакологии. Тел.: +7 (3852) 24-18-59, +7 (923) 566-52-45. E-mail 1991PS@mail.ru
Perfilev Y. Vyacheslav
Affiliations: 656038, Russia, Barnaul, Lenin Avenue 40, Altai State Medical University, Department of Pharmacology. Phone: +7 (3852) 24-18-59, +7 (923) 566-52-45, E-mail 1991PS@mail.ru

Проф. Зверев Яков Федорович, д.м.н.
656038, Россия, г. Барнаул, пр. Ленина, д. 40. Алтайский государственный медицинский университет, кафедра фармакологии. Тел.: +7 (3852) 24-18-68
Prof. Yakov F. Zverev DMedSci.
Affiliations: 656038, Russia, Barnaul, Lenin Avenue 40, the Altai

State Medical University, Department of Pharmacology. Phone: +7 (3852) 24-18-68, E-mail zver@asmu.ru.

Проф. Жариков Александр Юрьевич, д.б.н.
656038, Россия, г. Барнаул, пр. Ленина, д. 40. Алтайский государственный медицинский университет, кафедра фармакологии. Тел.: +7 (3852) 24-18-68, e-mail: zharikov@agmu.ru
Prof. Alexander Yu. Zharikov DBiolSci
Affiliations: 656038, Russia, Barnaul, Lenin Avenue 40, the Altai State Medical University, Department of Pharmacology. Phone: +7 (3852) 24-18-68, E-mail: zharikov@agmu.ru.

Лукьяненко Д.Ю.
Студент V курса медико-профилактического факультета, e-mail: 1991PS@mail.ru
Lukyanenko D.Yu.
5th year students of medical – prophylactic faculty, e-mail: 1991PS@mail.ru

Лысенко И.В.
Студент VI курса лечебного факультета, e-mail: 1991PS@mail.ru
Lysenko I.V.
6th year students of medical faculty, e-mail: 1991PS@mail.ru

Атабаева Ольга Шукурулловна, к.б.н.
доцент кафедры фармакологии, e-mail: oatabaeva@mail.ru.
Atabaeva O.Sh. CBiolSci
Affiliations: 656038, Russia, Barnaul, Lenin Avenue 40, the Altai State Medical University, Department of Pharmacology. Phone: +7 (3852) 24-18-68, e-mail: oatabaeva@mail.ru.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Поступила в редакцию: 20.06.2016 г.
Принята в печать: 05.12.2016 г.

© С.И.Доломатов, В.Г.Сиповский, Н.Ю.Новиков, И.Н.Касич, И.В.Мышко, К.Дери, А.Н.Литвиненко, 2017
УДК 616.61-08 [615.361.44+615.281.8]-092.4

*С.И. Доломатов¹, В.Г. Сиповский², Н.Ю. Новиков³, И.Н. Касич¹,
И.В. Мышко¹, К. Дери¹, А.Н. Литвиненко⁴*

ВЛИЯНИЕ КОМБИНИРОВАННОГО ВВЕДЕНИЯ КРЫСАМ ТИРОКСИНА И ПРОПИЛТИОУРАЦИЛА НА СТРУКТУРНЫЕ ПОКАЗАТЕЛИ ПОЧЕЧНОЙ ПАРЕНХИМЫ

¹Медицинская академия им. С.И. Георгиевского Крымского Федерального Университета им. В.И. Вернадского, ²НИИ нефрологии СПбГМУ им. акад. И.П. Павлова, Санкт-Петербург, Россия, ³Медицинский радиологический научный центр им. А.Ф.Цыба, филиал НМИРЦ МЗ РФ, г. Обнинск, Россия, ⁴Муниципальное бюджетное учреждение «Городская поликлиника №11», г. Краснодар, Россия

*S.I. Dolomatov¹, V.G. Sipovski², N.Y. Novikov³, I.N. Kasich¹, I.V. Myshko¹,
K. Deri¹, A.N. Lytvinenko⁴*

INFLUENCE OF COMBINED INJECTION OF THYROXIN AND PROPYLTHIOURACILUM ON SCTRUCTURAL INDICATORS OF RENAL PARENCHYMA

¹Medical Academy named after S.I. Georgievsky of V.I. Vernadsky Crimean Federal University, ²Research Institute of Nephrology I.P.Pavlov Medical State University, ³A. Tsyba Medical Radiological Research Centre – branch of the National Medical Research Radiological Centre of the Ministry of Health of the Russian Federation, ⁴Municipal Budget Institution Polyclinic №11, Krasnodar, Russia

РЕФЕРАТ

ЦЕЛЬ РАБОТЫ – изучение динамики структурных изменений ренальной паренхимы крыс, подвергавшихся длительному комбинированному воздействию тироксина и ПТУ. **МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ**. Исследования проведены на беспородных самцах белых крыс массой тела 250–300 г. Гипертиреоз вызывали ежедневным внутрижелудочным введением тироксина (Т4) в количестве 50 мкг на 100 г массы тела на протяжении 30 сут. В первый день эксперимента животные были разделены на 2 группы. Животные первой группы (n=25) получали только Т4. Крысам второй группы (n=25) ежедневно вводили Т4+пропилтиоурацил (ПТУ). ПТУ вводили внутрижелудочно по 1 мг на 100 г массы тела. Пробы тканей почек собирали на 10-, 20-е и 30-е сутки эксперимента. Кроме того, был проведен сбор образцов ткани почек животных, получавших только Т4 через 20 сут после прекращения введения гормона. Полученные пробы ткани фиксировали и обрабатывали по общепринятой методике с последующей заливкой в парафин. Срезы окрашивали гематоксилином и эозином. **РЕЗУЛЬТАТЫ**. Установлено, что течение экспериментального гипертиреоза приводит к существенным структурным нарушениям почечной паренхимы. Ведущие проявления патологии почек при гипертиреозе – это грубые структурные повреждения канальцевого эпителия нефрона. **ЗАКЛЮЧЕНИЕ**. Комбинированное введение крысам тироксина и пропилтиоурацила дает слабо выраженный благоприятный эффект, ограничивая развитие структурных повреждений ренальной паренхимы и образования тромбов.

Ключевые слова: крысы, почка, гипертиреоз, пропилтиоурацил.

ABSTRACT

THE AIM: to study of the dynamics of structural changes in renal parenchyma of rats exposed to long-term combined effects of thyroxine and propylthiouracilum (PTU). **MATHERIAL AND METHODS** – studies were performed on mongrel white male rats weighing 250-300g. Hyperthyroidism was caused by daily intragastric administration of thyroxine (T4) in amount of 50g per 100g of body weight over 30 days. On the first day of the experiment animals were divided into 2 groups. Animals of the first group (n = 25) received only T4. The rats of the second group (n = 25) were administrated propylthiouracilum and T4 daily. PTU was administered intragastric in amount of 1 mg per 100g of body weight. Kidney tissue samples were collected on the 10th, 20th and 30th days of the experiment. In addition, there were collected kidney tissue samples of the animals treated with only T4 after 20 days after cessation of hormone. Obtained tissue samples were fixed and treated by the usual method, followed by filling in paraffin. Sections were stained with hematoxylin and eosin. **RESULTS** – it was established that course of experimental hyperthyroidism leads to significant structural abnormalities of the renal parenchyma. Leading features of kidneys pathology at a hyperthyroidism are rough structural damages of the nephron tubular epithelium. **CONCLUSIONS** – combined administration in rats of thyroxine and propylthiouracilum has weakly expressed beneficial effect by limiting the development of structural damages to the renal parenchyma and clot formation.

Key words: rats, kidney, hyperthyroidism, propylthiouracilum.

Доломатов С.И. 295006, Россия, г. Симферополь, бул. Ленина, д. 5/7. Медицинская академия им. С.И. Георгиевского, Крымского Федерального университета им. В.И. Вернадского, кафедра биологии медицинской. Тел.: +7(978) 807-48-57, E-mail: path888d@yandex.ru

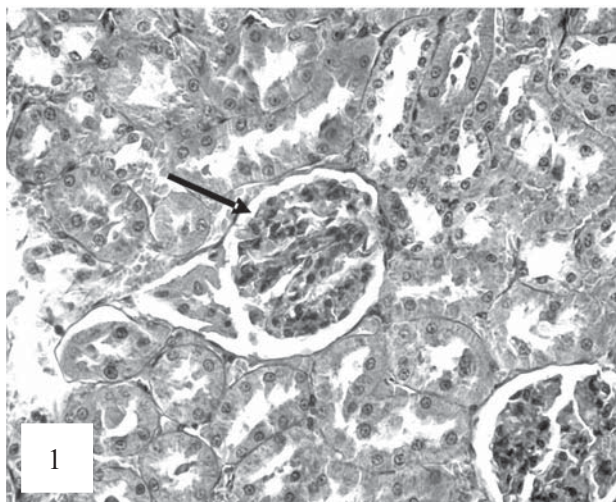


Рис. 1. Умеренная гиперемия капилляров клубочков (показано стрелкой). Окраска гематоксилином и эозином. Ув. 200.

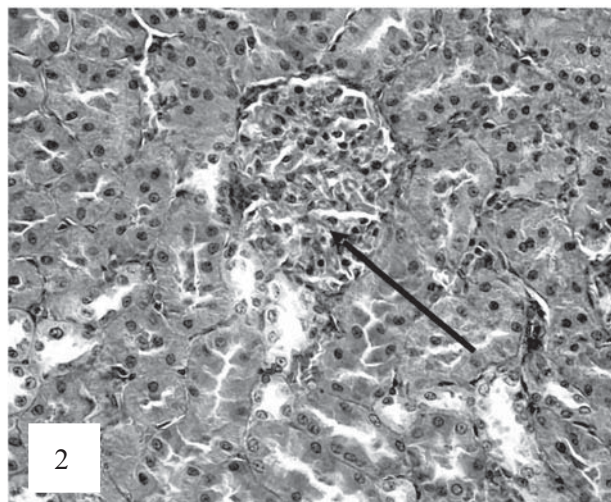


Рис. 2. Слабая коллагенизация капиллярных петель клубочков (показано стрелкой). Окраска по Ван-Гизону. Ув. 200.

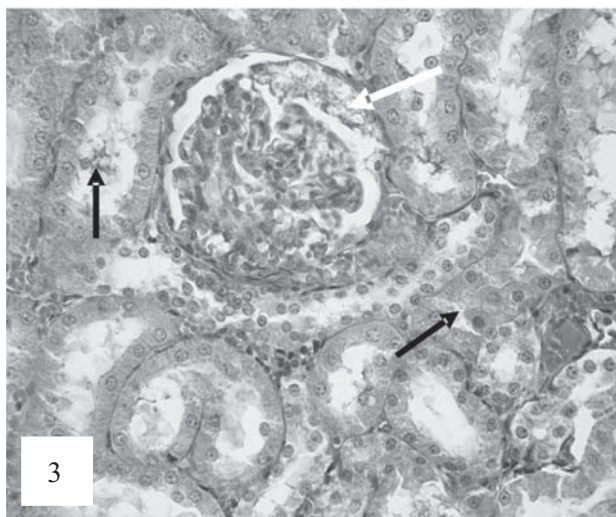


Рис. 3. Эпителий проксимальных извитых канальцев с признаками набухания цитоплазмы, некробиоза, диссоциации и слущивания в просвет канальцев (черные стрелки). В клубочках спадение капиллярных петель, расширение пространства капсулы. Очаговая гиперплазия париетальных клеток капсулы Боумена (белая стрелка). Окраска по Ван-Гизону. Ув. 200.

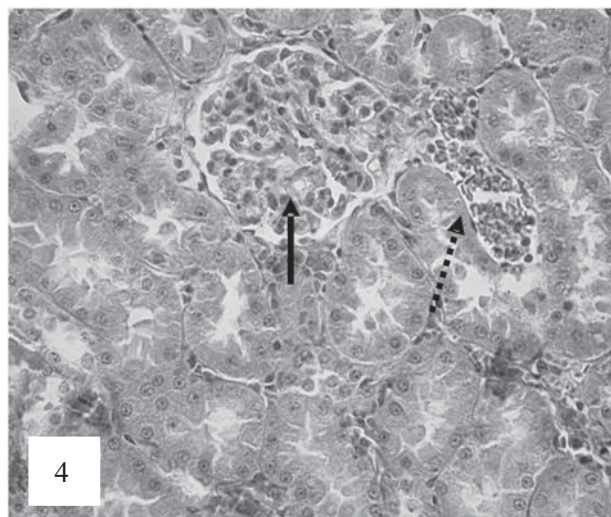


Рис. 4. Полнокровие капилляров клубочка с признаками микротромбоза (черные стрелки). Полнокровие и расширение просвета мелких сосудов тубулоинтерстиция с признаками стаза и сладжа эритроцитов (показано пунктирными стрелками). Окраска по Ван-Гизону. Ув. 200.

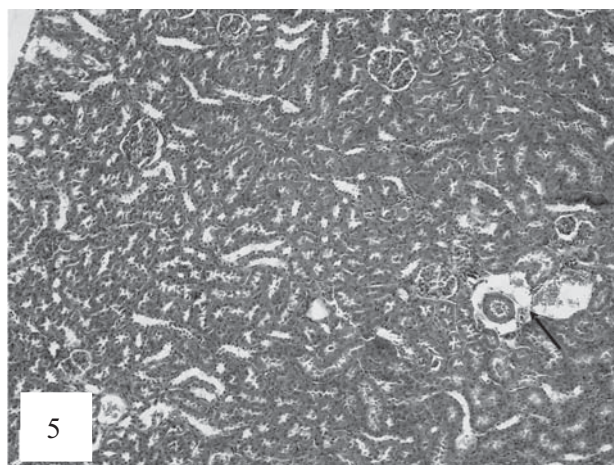


Рис. 5. Периартериальный отек, венозное полнокровие (черная стрелка). Расширение просвета дистальных канальцев. Окраска гематоксилином и эозином. Ув. 100.

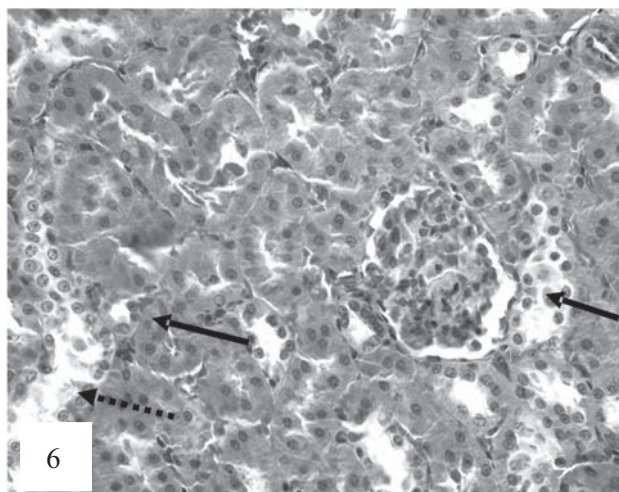


Рис. 6. Канальцевый эпителий большинства проксимальных извитых канальцев набухший, цитоплазма эпителиоцитов бесструктурна, с просветлениями (показано стрелками). В просвете канальцев наблюдаются гиалиновые цилиндры (показано пунктирной стрелкой). Окраска гематоксилином и эозином. Ув. 200.

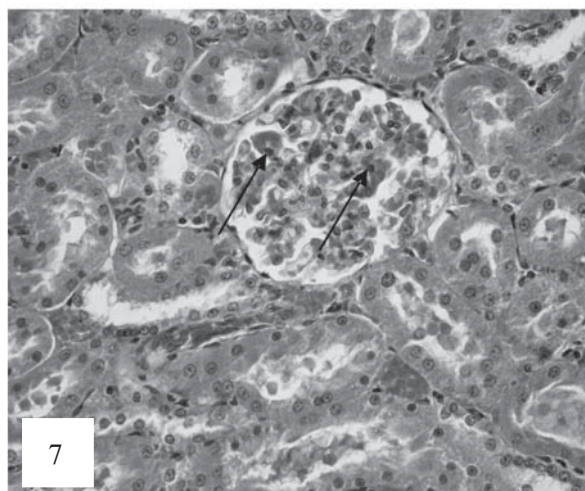


Рис. 7. Почечные клубочки гиперемированы, расширены, отечны, в капиллярных петлях наблюдаются участки, тромбоза (отмечено стрелками). Окраска гематоксилином и эозином. Ув. 200.

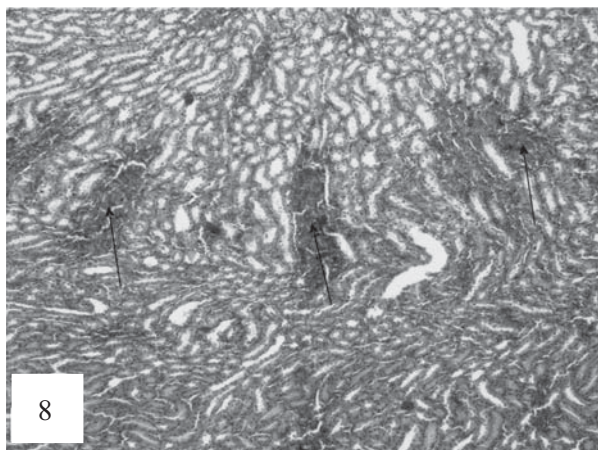


Рис. 8. Встречаются кровоизлияния различных размеров, которые локализуются в коре и мозговом слое почки и венозный тромбоз (показано стрелками). Окраска по Ван-Гизону. Ув. 100.

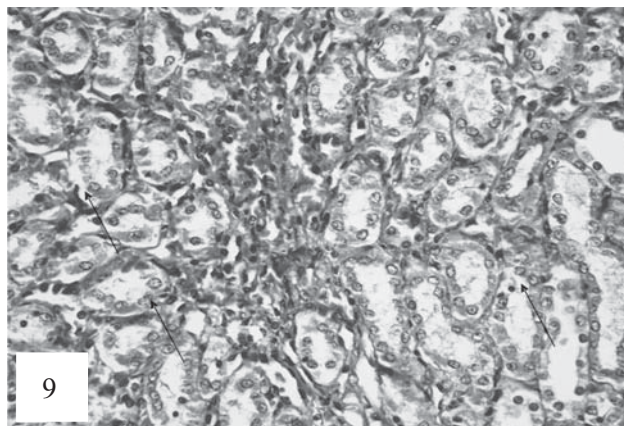


Рис. 9. Канальцы расширены, с признаками дилатации. Клетки дистальных канальцев с признаками некробиотических изменений: набухание ядер клеток с маргинацией ядерного хроматина, деструкция цитоплазмы, десквамация в просвет канальцев (показано стрелками). Очаговый тромбоз сосудов ТИН. Окраска гематоксилином и эозином. Ув. 200.

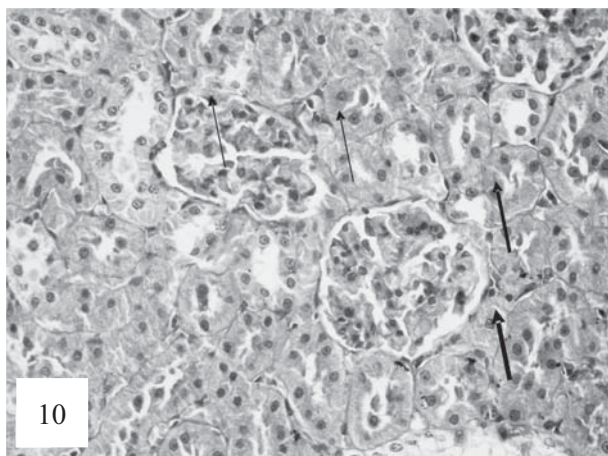


Рис. 10. Полнокровие, тромбоз капилляров почечных клубочков, «псевдодолбулярная» структура клубочков (показано стрелками). Диссоциация и десквамация эпителия канальцев. Окраска гематоксилином и эозином. Ув. 200.

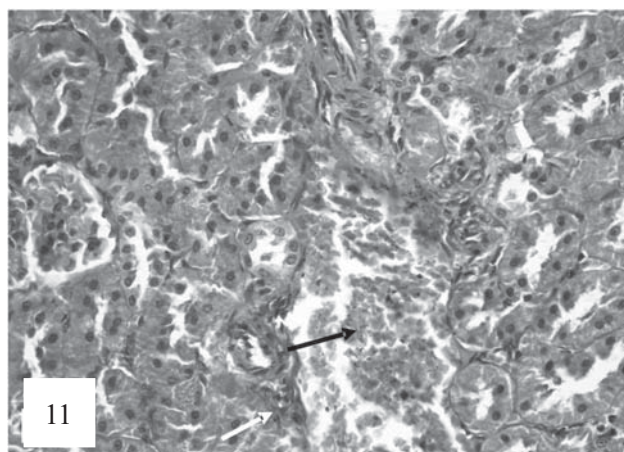


Рис. 11. В паренхиме имеют место венозное полнокровие (черная стрелка), признаки активации (набухание, гиперплазия) эндотелия артерий (белая стрелка). Окраска гематоксилином и эозином. Ув. 200.

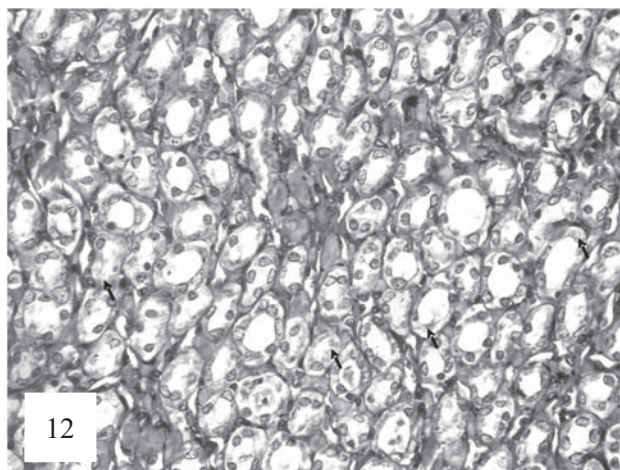


Рис. 12. Эпителий тонких канальцев и петли Генле имеет оптически светлую цитоплазму, цитоплазма части эпителиоцитов имеет значительные просветления, наблюдается деструкция единичных клеток (показано стрелками). Окраска гематоксилином и эозином. Ув. 200.

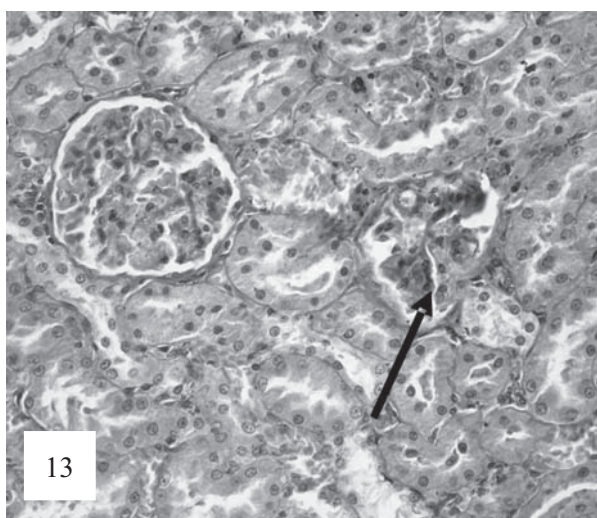


Рис. 13. Некоторые клубочки подвергаются склерозу и сморщиванию (показано стрелками). Окраска по Ван-Гизону. Ув. 200.

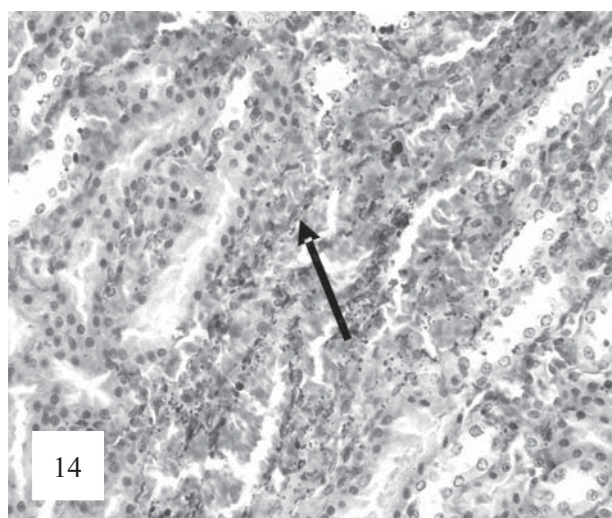


Рис. 14. В некоторых участках канальцев наблюдаются отложения гемосидерина (показано стрелками). Окраска по Ван-Гизону. Ув. 200.

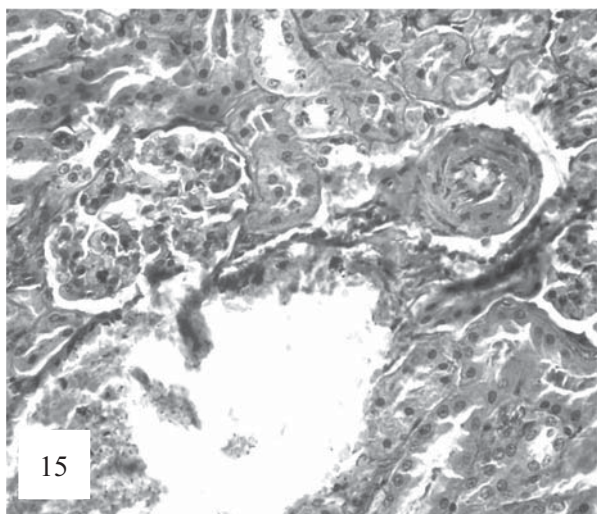


Рис. 15. Мелкие артерии в состоянии склероза и гиалиноза с выраженным периваскулярным отеком, плазматическим пропитыванием стенки и умеренной коллагенизацией адвентиции (показано стрелками). Окраска гематоксилином и эозином. Ув. 200.

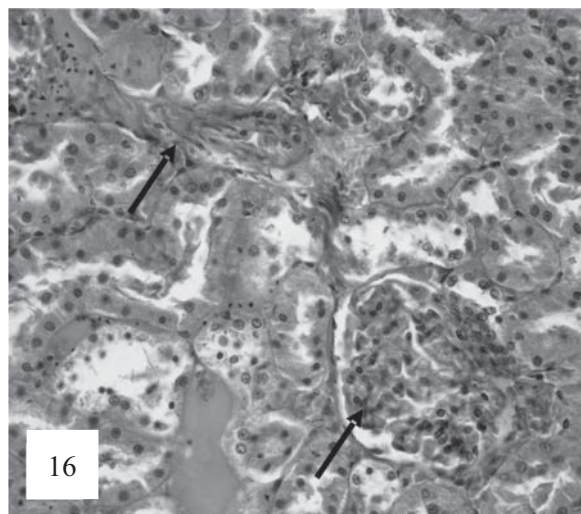


Рис. 16. В паренхиме отмечается периваскулярный склероз и фокально-сегментарная умеренная коллагенизация клубочков (показано стрелками). Окраска по Ван-Гизону. Ув. 200.

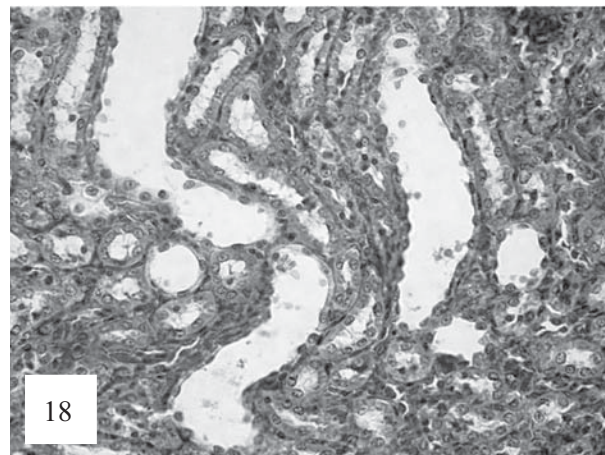
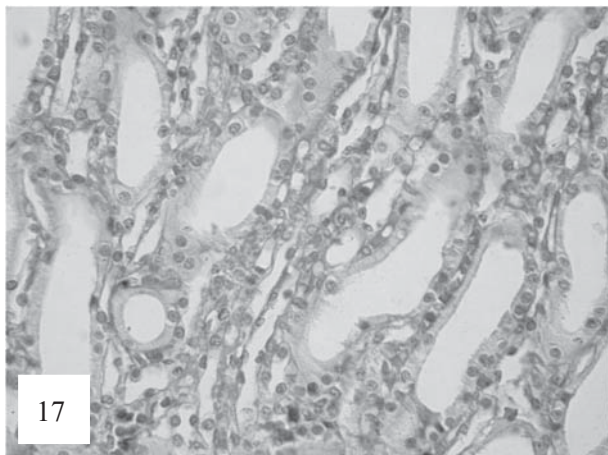


Рис. 17, 18. В дистальных канальцах эпителиоциты уплощенные с четким апикальным краем, в расширенных просветах хлопьевидные образования, фрагменты десквамированных клеток (К). Наряду с этими изменениями в канальцах также отмечаются набухание эпителия, очаговые некрозы (Н). Строма отечная. Застойная гиперемия сосудов, очаговые диапедезные кровоизлияния (Кр). Окраска по Ван-Гизону. Ув. 100.

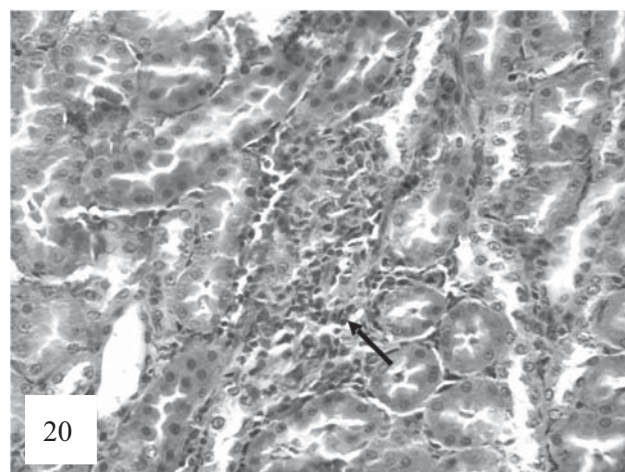
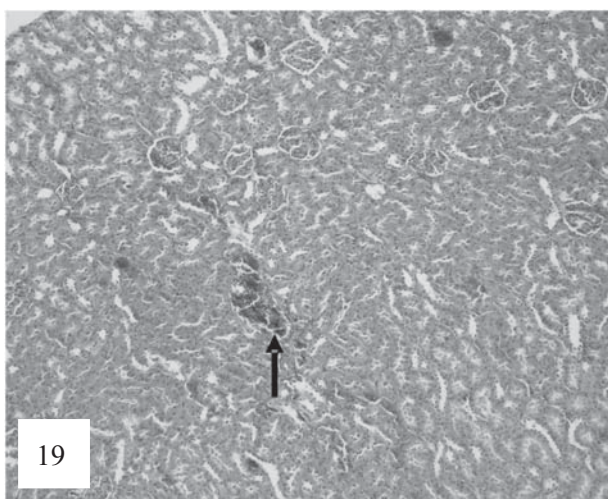


Рис. 19. В клубочках наблюдаются неравномерная гиперемия капиллярных петель с признаками стаза и очагового микро-тромбоза, умеренная пролиферация мезангиальных клеток, разрастание соединительной ткани. Клубочки различных размеров с лобулярным рисунком и отложением белковых масс в просвете капсулы Боумена. Окраска по Ван-Гизону. Ув. 100.

Рис. 20. Встречаются лимфогистиоцитарные инфильтраты (стрелка), расположенные в корковом и мозговом веществе почки. Окраска гематоксилином и эозином. Ув. 200.

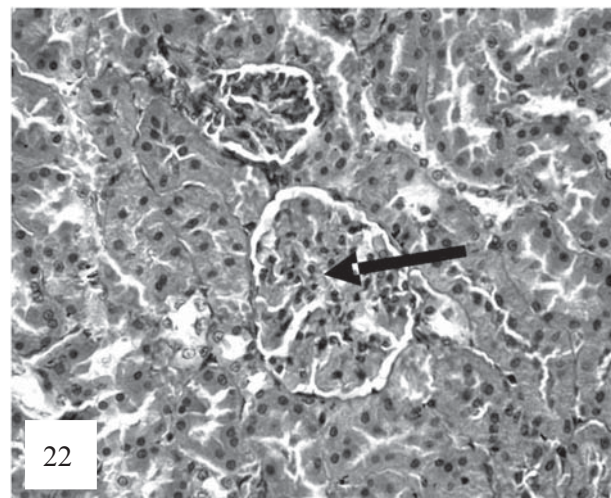
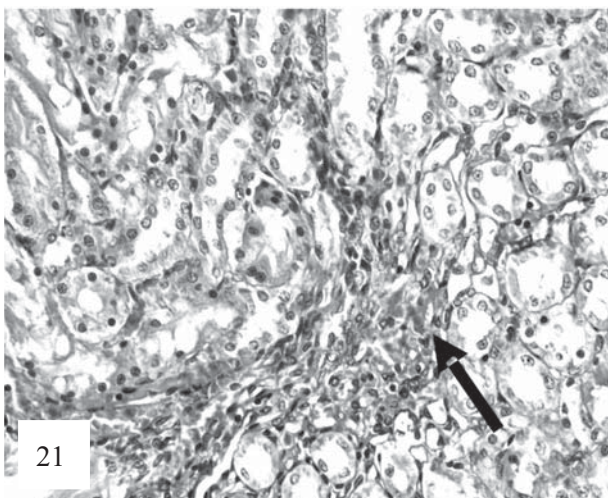


Рис. 21. Встречаются очаги кровоизлияний (показан стрелкой). Выраженная дистрофия эпителия канальцев, диссоциация, слущивание и очаговый некробиоз клеток тубулярного эпителия. Окраска гематоксилином и эозином. Ув. 200.

Рис. 22. Регистрируются выраженная гиперемия и микро-тромбоз, фокально-сегментарное спадение капиллярных петель почечных клубочков (стрелка). Сегментарная гиперклеточность мезангия. Окраска гематоксилином и эозином. Ув. 200.

блюдается появление признаков гиперклеточности, связанных, по-видимому, с пролиферацией мезангиоцитов и, частично, с появлением в структурах клубочков единичных лейкоцитов (рис. 7). Кроме того, на данных сроках наблюдаются очаговые периваскулярные геморрагии в тубулоинтерстиции (рис. 8).

На 30-е сутки эксперимента в группе крыс, получавших только Т4, обнаружены наиболее тяжелые нарушения нефрона. Патологические изменения в проксимальных канальцах, наряду с вышеописанными, имели также участки фокального некробиотического процесса в ТИН (рис. 9).

Течение экспериментальной патологии сопровождается дополнительными изменениями в клубочках. В них образуются «лобулярноподобные» структуры с тромбозом, а местами и глобальной облитерацией просветов капилляров (апоплексия) (рис. 10).

В просвете капсулы почечных клубочков обнаруживаются фибриновые депозиты. В артериях отмечаются изменения, которые свидетельствуют об активации эндотелия (рис. 11).

Результаты патоморфологических исследований ренальной паренхимы крыс через 20 сут после прекращения введения тироксина на протяжении 30 дней показали, что через 20 сут после прекращения введения гормона в почках, с одной стороны, сохраняются достаточно выраженные признаки структурных нарушений, с другой – отмечаются признаки начальных этапов репарации. В частности, в эпителии, наряду с сохраняющимися признаками дистрофии, некробиоза и десквамации, отмечаются признаки частичного восстановления структуры канальцев с уменьшением проявления альтеративных изменений в них (рис. 12).

В клубочках отмечаются освобождение части капиллярных петель от микротромбов и активная гиперклеточная реакция в мезангии с формированием лобулярного рисунка, а также фокально-сегментарный склероз (рис. 13).

В тубулоинтерстиции, кроме признаков тромбоза микрососудов геморрагий, выявляются отложения гемосидерина преимущественно в соединительной ткани (рис. 14).

В артериях, наряду с периваскулярным отеком, наблюдаются признаки микротромбоза артерий с субэндотелиальным отеком (рис. 15) и периваскулярного склероза (рис. 16).

При комбинированном введении крысам Т4 и ПТУ на 10-е сутки эксперимента структура тубулярного эпителия относительно сохранна. Выяв-

ляются признаки альтерации эпителия в виде набухания эпителия, очаговой гидропической дистрофии и слущивания клеток в просвет канальцев (рис. 20).

В перитубулярных капиллярах отмечаются признаки очагового стаза и микротромбоза, черная стрелка (рис. 19).

Структурные изменения клубочков, тубулоинтерстиция и канальцев существенно не имели существенных различий с группой животных, получавших только тироксин в течение 10 дней.

Анализируя гистопрепараты почек крыс, подвергавшихся в течение 20 сут комбинированному введению Т4 и ПТУ, мы констатируем, что эпителий проксимальных и дистальных канальцев имеет аналогичные изменения, описанные выше. Вместе с тем, как и в группе животных, получавших только тироксин, отмечались единичные лимфогистоцитарные инфильтраты (рис. 20).

В зонах некробиотических изменений канальцев иногда за счет гибели эпителия базальная мембрана канальцев частично оголяется. В таких участках регистрируются микротромбы и диапезные кровоизлияния с выходом форменных элементов крови в просвет канальцев.

В клубочках наблюдались изменения, аналогичные соответствующему сроку в группе животных, получавших только тироксин.

В целом, если сравнивать структурные изменения ренальной паренхимы животных, получавших только Т4 или Т4+ПТУ, то следует отметить, что на 20-е сутки эксперимента тяжесть и распространенность, в частности, тромбозов и некробиотических изменений были более высокими в группе животных, не получавших ПТУ.

После 30 дней комбинированного введения крысам Т4 и ПТУ эпителий проксимальных и дистальных извитых канальцев набухший с признаками дистрофических изменений, местами некротизирован и слущен в просвет канальцев так, что базальная мембрана дистальных извитых канальцев оказывается лишенной эпителия (рис. 21).

Иногда, особенно вблизи очагов паренхиматозных кровоизлияний, в просвете канальцев определяются форменные элементы крови. В клубочках, с одной стороны, отмечалось отсутствие существенных патоморфологических изменений, с другой – в ряде из них наблюдалась умеренная очаговая пролиферация эндотелиоцитов и мезангиоцитов в капиллярных петлях клубочков. Регистрировалась выраженная гиперемия капилляров с микротромбами (рис. 22). При этом, коллагено-

вые отложения выявляются в минимальной степени.

Необходимо указать, что патоморфологические изменения в обеих группах имели во многом сходные признаки. Однако распространенность и тяжесть этих изменений были более выраженными в группе животных, получавших только Т4.

ОБСУЖДЕНИЕ

Необходимо отметить, что фармакологический эффект ПТУ, в конечном счете, направлен на угнетение гормоногенеза в секретирующих фолликулах щитовидной железы. В условиях нашего эксперимента терапевтические свойства препарата существенно ограничивались экзогенным поступлением тироксина. Тем не менее, целесообразность применения ПТУ, по нашему мнению, обусловлена эффективностью препарата в отношении ингибиции процессов конверсии тироксина в физиологически активную форму гормона – трийодтиронин. Почки являются важным органом-мишенью тиреоидных гормонов [11, 12]. В почечной паренхиме активно протекают процессы конверсии тироксина в физиологически активную форму – трийодтиронин [13, 14]. В свою очередь, в условиях гипертиреоза избыточная продукция трийодтиронина может стимулировать активность внутрипочечной РАС [5, 15, 16]. Активацию трийодтиронином внутрипочечной РАС допустимо рассматривать в качестве важнейшего патофизиологического механизма ренальных дисфункций при гипертиреозе. Такое предположение подтверждается благоприятным эффектом ингибиторов РАС на функциональное состояние почек [17, 18] и гистологические показатели почек крыс в условиях экспериментального гипертиреоза [9].

Опираясь на приведенные аргументы, мы предполагали, что в условиях экспериментального гипертиреоза применение ПТУ позволило бы добиться ослабления структурных нарушений ренальной паренхимы в результате подавления пусковых механизмов неадекватной активации внутрипочечной РАС. С указанных позиций наибольший интерес представляли степень и динамика структурных повреждений проксимального канальца нефрона. Данный интерес был обусловлен сообщениями о том, что активация внутрипочечной РАС может сопровождаться повышением секреции ренина не только клетками ЮГА, но и, в значительно большей степени, усилением внутриклеточной продукции компонентов РАС в канальцевом эпителии. В этом случае значительные количества ангиотензина, образующегося непо-

средственно в канальцевом эпителии, оказывают свое действие по аутокринному механизму, не поступая во внутриорганный и системный кровоток [19, 20]. Привлекает внимание тот факт, что в нашем эксперименте структурные нарушения ренальной паренхимы на ранних этапах течения экспериментальной патологии преимущественно затрагивают проксимальный S2 отдел канальца нефрона, в котором, главным образом, локализован автономный сегмент внутриренальной РАС [19, 20]. Действительно, вполне отчетливые признаки структурных нарушений нефроцитов проксимального извитого отдела канальца выявлены в пробах ткани крыс, получавших Т4 в течение 20 сут. По нашему мнению, поражение проксимальных извитых сегментов нефрона первичны по отношению к другим отделам нефрона и вызваны резким усилением продукции ангиотензина-II нефроцитами. В свою очередь, неограниченная стимуляция ангиотензина-II может сопровождаться индукцией воспаления [21], фиброзом ткани [22] и апоптозом эпителиальных клеток [23].

К 30-м суткам с момента начала введения гормона регистрировались грубые структурные нарушения сосудисто- клубочкового аппарата, а также эпителия по всей оси канальцевого отдела нефрона. Подчеркнем, что структурные повреждения обнаружены не только в корковых, но и медуллярных сегментах канальца. Также были выявлены множественные очаги кровоизлияния. Анализ гистологических препаратов почки крыс к 30-м суткам эксперимента позволяет констатировать грубые нарушения ренальной паренхимы и составить неблагоприятный прогноз. Такие выводы подтверждаются изучением гистологических препаратов почек крыс через 20 сут после завершения введения тироксина в течение 30 сут. В данной серии сохраняются признаки некробиотических изменений ткани на фоне заметной стимуляции репаративных процессов.

В группе крыс, подвергавшихся комбинированному воздействию тироксина и ПТУ, уже на 10-е сутки эксперимента степень повреждения ткани почек существенно не отличается от изменений в группе животных, получавших только Т4. Установлено, что на данном временном отрезке течения экспериментальной патологии изменения структуры нефрона носят достаточно умеренный характер.

По мере течения экспериментальной патологии в группе крыс, получавших ПТУ и тироксин, имеет место дальнейшее усиление деструктивных процессов на уровне канальцевого отдела. На

завершающем этапе исследований в гистологических препаратах почек крыс данной группы наблюдаются некроз и десквамация нефроцитов по всей оси канальцевого отдела, оголение базальной мембраны канальцев коркового и мозгового вещества, клубочки подвергаются некробиотическим изменениям и лимфогистиоцитарной инфильтрации, обнаружены множественные очаги кровоизлияний. Вместе с тем, интенсивность повреждения ренальной паренхимы несколько ниже, чем у животных, получавших только Т4.

По нашему мнению, следует указать, что, наряду с перечисленными изменениями структур нефрона под влиянием экзогенного Т4, по мере течения экспериментальной патологии наблюдается усиление тромбоза кровеносных сосудов, что можно рассматривать в качестве признака нарушения системы регуляции агрегатного состояния крови. С одной стороны, усилению процесса образования тромбов сопутствует нарастание повреждений ренальной паренхимы и кровеносных сосудов почки. С другой стороны – следует отметить, что йодтиронины [24], ТТГ [25] и ренин-ангиотензиновая система [26] играют важную роль в регуляции системы контроля агрегатного состояния крови. При этом, введение животным ПТУ несколько ослабляет не только выраженность структурных нарушений нефрона, но и процесса тромбообразования.

Таким образом, нами не выявлено резко выраженного благоприятного влияния ПТУ на структурные показатели почек крыс в условиях экспериментального гипертиреоза. Было установлено, что, с одной стороны, введение животным ПТУ способствует некоторому сдерживанию интенсивности структурных повреждений ренальной паренхимы и процесса тромбообразования. С другой стороны – нами не обнаружено четких признаков активации репаративных процессов. Возможно, ограничение процессов конверсии тироксина в физиологически активную форму – трийодтиронин в значительной мере отражается на эффектах Т3 и его метаболитов (дийодтиронинов), направленных на оптимизацию обменных процессов в ренальной паренхиме [27–29], усиление антиоксидантной защиты ткани почки [30, 31], координацию факторов, регулирующих репаративные механизмы в тканях [32]. Действительно, в литературе имеются единичные сведения о том, что введение крысам ПТУ усугубляет структурные повреждения ренальной паренхимы, вызванные гентамицином, и замедляет темпы репаративных процессов в почке [33].

Таким образом, сопоставляя данные литературы с результатами собственных исследований, можно сделать несколько выводов. Во-первых, гипертиреоз вызывает грубые структурные изменения ренальной паренхимы. Ведущим патофизиологическим механизмом является поражение проксимального канальца нефрона. По мере прогрессирования эндокринной патологии происходит повреждение канальцевого эпителия по всей оси нефрона, включая структурные нарушения сосудисто-клубочкового аппарата и системы регуляции агрегатного состояния крови. Комбинированное введение крысам тироксина и ПТУ несколько ослабляет развитие структурных повреждений ренальной паренхимы и образования тромбов. Ранее полученные нами результаты демонстрируют благоприятное влияние блокаторов РААС (ингибиторов АПФ и антагонистов АТ1-рецепторов) на функциональное состояние почек [17, 18] и гистологические показатели почек крыс [9] в условиях экспериментального гипертиреоза. Следовательно, во-вторых, мы не исключаем, что в данном контексте ангиотензин-II допустимо рассматривать в качестве одного из гуморальных медиаторов тиреоидных гормонов, которому принадлежит ведущая роль в патогенезе и прогрессировании патологии почек при гипертиреозе. Возможно, собственно повышенный системный уровень тиреоидных гормонов не представляет прямой опасности структурной целостности ренальной паренхимы. Поэтому стратегия на нормализацию тиреоидного статуса организма не является достаточной для защиты тканей почки от повреждения и обязательно должна включать в себя применение блокаторов РААС.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Течение экспериментального гипертиреоза приводит к значительным структурным нарушениям почечной паренхимы, формируя риск возникновения и прогрессирования ХБП. Особенности морфологических изменений позволяют охарактеризовать как проявления тубулоинтерстициального нефрита. Комбинированное введение крысам тироксина и пропилтиоурацила оказывает слабо выраженный благоприятный эффект, несколько ограничивая развитие структурных повреждений ренальной паренхимы и образования тромбов. Необходимо проведение дальнейших исследований для уточнения характера морфологических изменений в почках человека при гипертиреозе.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Basu G, Mohapatra A. Interactions between thyroid disorders and kidney disease. *Indian J Endocr Metab* 2012;16(2):204-213. DOI: 10.4103/2230-8210.93737
2. Kim EO, Lee IS, Choi YA et al. Unresolved Subclinical Hypothyroidism is Independently Associated with Progression of Chronic Kidney Disease. *Int J Med Sci* 2014; 11(1): 52–59. doi: 10.7150/ijms.7186
3. Dousdampanis P, Trigka K, Vagenakis GA, Fourtounas C. The thyroid and the kidney: a complex interplay in health and disease. *Int J Artif Organs* 2014;37(1):1-12. doi: 10.5301/ijao.5000300
4. Iglesias P, Díez J. Thyroid dysfunction and kidney disease. *European Journal of Endocrinology* 2009;160:503-515
5. Vargas F, Rodríguez-Gómez I, Vargas-Tendero P et al. The renin-angiotensin system in thyroid disorders and its role in cardiovascular and renal manifestations. *Journal of Endocrinology* 2012;213:25-36
6. Zhang Y, Chang Y, Ryu S et al. Thyroid hormone levels and incident chronic kidney disease in euthyroid individuals: the Kangbuk Samsung Health Study. *Int J Epidemiol* 2014;43(5):1624-1632. doi: 10.1093/ije/dyu126
7. Wangenstein R, Segarra AB, Ramirez-Sanchez M et al. Influence of thyroid disorders on the kidney expression and plasma activity of aminopeptidase A. *Endocr Regul.* 2015;49(2):68-72
8. Dolomatov S, Muszkiet R, Zukow W Experimental Investigation of Acute and Delayed Renal Effect of Exogenous Thyroxine. *Thyroid Disorders & Therapy* 2012; 1:1. doi.org/10.4172/jtdt.1000105
9. Dolomatov S, Novikov N, Zukow W et al. Effect of captopril and losartan on the structural and functional indicators kidneys of white rats in experimental hyperthyroidism. *J of Health Sciences* 2011;1(3):147-166
10. Tofangchiha S, Jamshidi SM, Emami H, Dormanesh B. Investigating Antithyroid Effects of Propylthiouracil on the Ischemia and Reperfusion Injury in Rat' Kidney and Determining the Role of Nitric Oxide in Mediating this Effect. *Iran Red Crescent Med J* 2014;16(10):e15605. doi: 10.5812/ircmj.15605
11. El Ters M, Patel SM, Norby SM. Hypothyroidism and reversible kidney dysfunction: an essential relationship to recognize. *Endocr Pract* 2014;20(5):490-499. doi: 10.4158/EP12084.RA
12. Rodríguez-Gómez I, Banegas I, Wangenstein R et al. Influence of thyroid state on cardiac and renal capillary density and glomerular morphology in rats. *J Endocrinol* 2013;216:43-51. doi: 10.1530/JOE-12-0208
13. Lavado-Autric R, Calvo RM, de Mena RM et al. Deiodinase activities in thyroids and tissues of iodine-deficient female rats. *Endocrinology* 2013;154(1):529-536. doi: 10.1210/en.2012-1727
14. Niemczyk S, Dudek M, Bartoszewicz Z et al. Determining the enzymatic activities of iodothyronine 5'-deiodinases in renal medulla and cortex. *Endokrynol Pol* 2013;64(3):182-185
15. Ichihara A, Kobori H, Miyashita Y et al. Differential effects of thyroid hormone on renin secretion, content, and mRNA in juxtaglomerular cells. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 1998;274(2):E224-231
16. Kobori H, Hayashi M, Saruta T. Thyroid Hormone Stimulates Renin Gene Expression Through the Thyroid Hormone Response Element. *Hypertension* 2001;37(1):99-104
17. Долوماتов СИ, Гоженко АИ, Ларина ИМ и др. Влияние натриевого рациона и каптоприла на функциональное состояние почек при экспериментальном гипертиреозе. *Экспер и клин фармакол* 2005;68(5):26–28 [Dolomatov SI, Gozhenko AI, Larina IM i dr. Vliyanie natrievogo raciona i kaptoprila na funktsional'noe sostoyanie pochek pri ehksperimental'nom gipertireoze. *Eksperimental'naya i klinicheskaya farmakologiya* 2005;68(5):26–28]
18. Dolomatov SI, Sataieva TP. Effect of ras-blockers and no-cycle metabolites on the renal functions of rats exposed to thyroxine injections. *J of Education, Health and Sport* 2015;5(1):41-55
19. Kobori H, Nangaku M, Navar LG, Nishiyama A. The Intrarenal Renin-Angiotensin System: From Physiology to the Pathobiology of Hypertension and Kidney Disease. *Pharmacol Rev* 2007;59:251-287
20. Li XC, Zhuo JL. Intracellular ANG II directly induces in vitro transcription of TGF- β 1, MCP-1, and NHE-3 mRNAs in isolated rat renal cortical nuclei via activation of nuclear AT_{1a} receptors. *Am J Physiol Cell Physiol* 2008;294:C1034-C1045
21. Li J, Doerffel Y, Hoher B, Unger Th Inflammation in the genesis of hypertension and its complications—the role of angiotensin II. *Nephrology Dialysis Transplantation* 2007;22(11):3107-3109
22. Ruiz-Ortega M, Rodríguez-Vita J, Sanchez-Lopez E et al. TGF- β signaling in vascular fibrosis. *Cardiovascular Research* 2007;74(2):196-206
23. Bhaskaran M, Reddy K, Radhakrishnan N et al. Angiotensin II induces apoptosis in renal proximal tubular cells. *Am J Physiol Renal Physiol* 2003;284(5):F955-F965
24. Segna D, Méan M, Limacher A et al. Association between thyroid dysfunction and venous thromboembolism in the elderly: a prospective cohort study. *J Thromb Haemost* 2016;14(4):685-694
25. Lippi G, Danese E, Montagnana M et al. Mean platelet volume is significantly associated with serum levels of thyroid-stimulating hormone in a cohort of older euthyroid subjects. *Endocr Res* 2015;40(4):227-230 doi:10.3109/07435800.2015.1037392
26. Wojewodzka-Zeleznikowicz M, Kisiel W, Kramkowski K et al. Quinapril decreases antifibrinolytic and prooxidative potential of propofol in arterial thrombosis in hypertensive rats. *J Renin Angiotensin Aldosterone Syst* 2016;17(2). pii: 1470320316647239. doi: 10.1177/1470320316647239
27. Gereben B, Zavacki AM, Ribich S et al. Cellular and Molecular Basis of Deiodinase-Regulated Thyroid Hormone Signaling. *Endocrine Reviews* 2008; 29(7):898-938. doi:10.1210/er.2008-0019
28. Nigwekar SU, Strippoli GF, Navaneethan SD. Thyroid hormones for acute kidney injury. *Cochrane Database Syst Rev* 2013 31;1:CD006740. doi: 10.1002/14651858.CD006740.pub2
29. Shang G, Gao P, Zhao Z et al. 3,5-Diiodo-L-thyronine ameliorates diabetic nephropathy in streptozotocin-induced diabetic rats. *Biochim Biophys Acta.* 2013;1832(5):674-684. doi: 10.1016/j.bbdis.2013.01.023
30. Faustino LC, Almeida NAS, Pereira GF et al. Thyroid hormone and estradiol have overlapping effects on kidney glutathione S-transferase- α gene expression. *Am J of Physiol – Endocrinol and Metabolism* 2012;303(6): E787-E797. DOI: 10.1152/ajpendo.00223.2012
31. Kim SM, Kim SW, Jung YJ et al. Preconditioning with thyroid hormone (3,5,3-triiodothyronine) prevents renal ischemia-reperfusion injury in mice. *Surgery* 2014;155(3):554-561. doi: 10.1016/j.surg.2013.10.005
32. St. Germain DL, Galton VA, Hernandez A. Defining the Roles of the Iodothyronine Deiodinases: Current Concepts and Challenges. *Endocrinology* 2009;150(3):1097-1107
33. Sepehri G, Derakhshanfar A, Saburi L. Does Propylthiouracil Increase the Gentamicin-Induced Nephrotoxicity In Rat? *Iran J Basic Med Sci* 2013;16(11): 1190–1195

Сведения об авторах:

Доц. Долوماتов Сергей Игоревич, к.б.н.
295006, Россия, г. Симферополь, бул. Ленина, д. 5/7. Медицинская академия им. С.И. Георгиевского, Крымского Федерального университета им. В.И. Вернадского, кафедра биологии медицинской. Тел.: +7(978) 807-48-57, E-mail: path888d@yandex.ru

Associate prof Sergey I. Dolomatov MD, PhD.
Affiliations: 295006, Russia, Simferopol, Lenin boulevard, 5/7. Medical Academy named after S.I. Georgievsky of V.I. Vernadsky Crimean Federal University. Department of medical biology. Phone +7(978) 807-48-57, E-mail: path888d@yandex.ru

Доц. Сиповский Василий Георгиевич, к.м.н.
197089, Россия, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 17.

НИИ нефрологии ПСПбГМУ им. акад. И.П. Павлова. Тел./факс: +7 812 234-67-23

Associate prof. Vassili G. Sipovski MD, PhD.

Affiliations: 197022, Russia, Saint-Petersburg, Str. Leo Tolstoy, 17, Research Institute of Nephrology First Pavlov St.-Petersburg State Medical University. T/f :+7 812 2346723

Новиков Николай Юлиевич, д.м.н.

249031, Россия, г. Обнинск, ул. Маршала Жукова, д. 10. Медицинский радиологический научный центр им. А.Ф. Цыба, филиал Национального медицинского исследовательского радиологического центра, старший научный сотрудник. Тел.: +7(978) 753-92-27

Senior Researcher Nikolay J. Novikov MD, PhD, DMedSci.

Affiliations: 249031, Russia, Obninsk, Marshal Zhukov str. 10. A. Tsyb Medical Radiological Research Centre – branch of the National Medical Research Radiological Centre. Phone +7(978) 753-92-27

Студент Касич Игорь Николаевич

295006, Россия, г. Симферополь, бул. Ленина, д. 5/7. Медицинская академия им. С.И. Георгиевского Крымского Федерального университета им. В.И. Вернадского. Тел.: +7(978) 211-15-72

Student Igor N. Kasich

Affiliations: 295006, Russia, Simferopol, Lenin boulevard, 5/7. Medical Academy named after S.I. Georgievsky of V.I. Vernadsky Crimean Federal University. Phone +7(978) 211-15-72

Студент Мышко Илья Владимирович

295006, Россия, г. Симферополь, бул. Ленина, д. 5/7. Меди-

цинская академия им. С.И. Георгиевского Крымского Федерального университета им. В.И. Вернадского. Тел.: +7(978) 707-27-62

Student Ilya V. Myshko

Affiliations: 295006, Russia, Simferopol, Lenin boulevard, 5/7. Medical Academy named after S.I. Georgievsky of V.I. Vernadsky Crimean Federal University. Phone +7(978) 707-27-62

Студент Дери Карим

295006, Россия, г. Симферополь, бул. Ленина, д. 5/7. Медицинская академия им. С.И. Георгиевского Крымского Федерального университета им. В.И. Вернадского. Тел.: +7(978) 729-44-18

Student Karim Deri

Affiliations: 295006, Russia, Simferopol, Lenin boulevard, 5/7. Medical Academy named after S.I. Georgievsky of V.I. Vernadsky Crimean Federal University. Phone +7(978) 729-44-18

Литвиненко Антон Николаевич

350911, Россия, г. Краснодар, ул. Садовая, д. 9. Городская поликлиника №11. Тел.: +7(918) 955-05-50

Anton N. Lytvinenko MD.

Affiliations: 350911, Russia, Krasnodar, Sadovaya str. 9. Polyclinic №11. Phone +7(918) 955-05-50

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Поступила в редакцию: 23.06.2016 г.

Принята в печать: 05.12.2016 г.

© Е.В.Сузопов, И.А.Лытарь, А.В.Поповцева, Ю.В.Кореновский, 2017
УДК [618.2/3-003.266]: 541.132-092.4

Е.В. Сузопов, И.А. Лытарь, А.В. Поповцева, Ю.В. Кореновский

РЕФЕРЕНТНЫЕ ПРЕДЕЛЫ КОНЦЕНТРАЦИИ ЭЛЕКТРОЛИТОВ В АМНИОТИЧЕСКОЙ ЖИДКОСТИ КРОЛЬЧИХ НА СРОКЕ 27–28 СУТ БЕРЕМЕННОСТИ

Государственное бюджетное образовательное учреждение высшего профессионального образования «Алтайский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации

E.V. Suzopov, I.A. Lytar', A.V. Popovtceva, Y.V. Korenovskii`

ELECTROLYTES CONCENTRATION REFERENCE LIMITS IN AMNIOTIC FLUID OF RABBITS ON 27-28 DAY OF GESTATION

Altai State Medical University

РЕФЕРАТ

ЦЕЛЬ: определить референтные пределы объема, осмоляльности и концентрации ионов Na^+ , K^+ , Cl^- , неорганического фосфата (P_i) и Ca^{2+} в амниотической жидкости (АЖ) крольчих на сроке беременности 27–28 сут. **МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ.** В исследовании на первобеременных крольчихах ($n = 6$) получены 37 образцов АЖ, в которых определены масса плода, масса плодной части плаценты, объем, осмоляльность и концентрации ионов Na^+ , K^+ , Cl^- , P_i и Ca^{2+} . **РЕЗУЛЬТАТЫ.** Установлены референтные пределы объема (0,09–1,63 мл), осмоляльности (210,0–267,0, мОсмоль/кг) и концентрации ионов Na^+ (110,0–146,0 ммоль/л), K^+ (6,0–12,4 ммоль/л), Cl^- (87,0–117,0 ммоль/л), Ca^{2+} (1,88–2,89 ммоль/л) и P_i (0,56–1,57 ммоль/л) в АЖ. Обнаружена обратная корреляция объема АЖ с массой плода ($r = -0,525$, $p < 0,001$), а также положительная корреляция между массой плода и осмоляльностью АЖ ($r = 0,375$, $p = 0,022$). Концентрации ионов Na^+ , K^+ , Cl^- коррелировали с массой плаценты ($r = 0,368$, $p = 0,025$; $r = 0,353$, $p = 0,032$; $r = 0,381$, $p = 0,020$ соответственно). Осмоляльность АЖ коррелировала с концентрациями ионов Na^+ ($r = 0,514$, $p < 0,001$) и Cl^- ($r = 0,510$, $p < 0,001$). **ЗАКЛЮЧЕНИЕ.** Полученные результаты могут быть использованы для разработки животных моделей влияния лекарственных препаратов на объем, осмоляльность и ионный состав АЖ на поздних сроках беременности

Ключевые слова: амниотическая жидкость, беременность, кролики, плод, электролиты, осмоляльность.

ABSTRACT

THE AIM: to determine reference limits of volume, osmolality and concentration of Na^+ , K^+ , Cl^- , non-organic phosphate (P_i), and Ca^{2+} in amniotic fluid (AF) of rabbits on 27-28 day of gestation. **MATERIALS AND METHODS:** during research on first-pregnant rabbits ($n=6$), received 37 samples of AF, determined fetal mass, fetal part of placenta mass, volume, osmolality and concentration of Na^+ , K^+ , Cl^- , P_i and Ca^{2+} . **RESULTS:** obtained reference limits of volume (0,09–1,63 ml), osmolality (210,0–267,0, mOsmol/kg), concentration of ions Na^+ (110,0–146,0 mmol/l), K^+ (6,0–12,4 mmol/l), Cl^- (87,0–117,0 mmol/l), Ca^{2+} (1,88–2,89 mmol/l) and P_i (0,56–1,57 mmol/l) in AF. Reverse correlation of AF volume with fetus mass ($r = -0,525$, $p < 0,001$) and positive correlation between fetus mass and AF osmolality ($r = 0,375$, $p = 0,022$) were determined. Concentrations of Na^+ , K^+ , Cl^- are correlated with placenta mass ($r = 0,368$, $p = 0,025$; $r = 0,353$, $p = 0,032$; $r = 0,381$, $p = 0,020$, respectively). AF osmolality correlated with concentrations of Na^+ ($r = 0,514$, $p < 0,001$) and Cl^- ($r = 0,510$, $p < 0,001$). **CONCLUSION:** results could be used for developing animal models of medicament influence on AF volume, osmolality and ion composition on late gestation.

Key words: amniotic fluid, gestation, rabbits, fetus, electrolytes, osmolality.

ВВЕДЕНИЕ

В физиологической регуляции объема амниотической жидкости (АЖ) и ее состава многое остается неясным, что связано с двумя факторами: 1) существует восемь потенциальных путей

формирования и оттока АЖ (моча плода, интрамембранный путь, заглатывание, секрет легких, секрет носоглотки, трансмембранный и чрескожный пути, а также перенос через поверхность пуповины); 2) скорость перехода воды и растворенных веществ через большинство из этих путей редко измеряется одновременно [1]. Без знания нормальных значений концентрации ионов в АЖ, ее объема и осмоляльности у животных невоз-

Кореновский Ю.В. 656038, Алтайский край, г. Барнаул, пр. Ленина, д. 40, Алтайский государственный медицинский университет, кафедра биохимии и клинической лабораторной диагностики. Тел.: +7(3852)24-13-09; E-mail: timidin@gmail.com

можно создание модели для изучения патологии регуляции объема АЖ и фармакокинетики лекарственных препаратов на поздних сроках беременности.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Исследование проведено на первобеременных крольчихах ($n = 6$) массой 4–5 кг на сроке беременности 27–28 сут (при нормальной длительности беременности у кроликов 31 сут). Оплодотворение проводили разными случайно выбранными самцами, после чего крольчихи находились в одиночных клетках на свободном питании. На 27–28-е сутки беременности животных умерщвляли методом цервикальной дислокации и через 15 мин проводили срединную лапаротомию и удаляли матку. Из полости матки высекали и извлекали амниотические мешки с плодами ($n = 75$) и разделяли материнскую и плодную части плаценты, не нарушая целостности амниотического мешка. Одноразовым шприцем из амниотического мешка извлекался весь доступный объем амниотической жидкости. Измерялись масса плода, плодной части плаценты и общий объем амниотической жидкости.

Критериями включения крольчих в исследование были: 1) срок беременности 27–28 сут; 2) масса беременных крольчих 4–5 кг. Критериями исключения плодов из исследования были: 1) масса плода менее 20 г; 2) объем амниотической жидкости в амниотическом мешке менее 50 мкл; 3) наличие в амниотической жидкости визуально выявляемой крови (табл. 1). Общая характеристика плодов представлена в табл. 2. Как видно из представленных данных, только в двух третях наблюдений удалось получить достаточный для исследования объем амниотической жидкости пригодного для исследования качества.

Образцы амниотической жидкости центрифугировали в течение 15 мин при 1200 g, замораживали и хранили при температуре -20°C не более одного месяца до проведения биохимического исследования. В образцах амниотической жидкости определяли концентрации ионов Na^+ , K^+ , Cl^- , неорганического фосфата (P_i) и Ca^{2+} , а также осмоляльность амниотической жидкости.

Таблица 1

Критерии исключения плодов кроликов из исследования

Критерий исключения	n (%)
Масса плода менее 20 г	7 (12,5)
Объем амниотической жидкости менее 50 мкл	8 (14,3)
Наличие в АЖ крови	4 (7,1)
Всего	19 (33,9)

Концентрации ионов Na^+ , K^+ и Cl^- определяли потенциометрическим методом на автоматическом биохимическом анализаторе «Dimension Xpand» («Siemens», Германия) с использованием модуля «QuikLyte Integrate Multisensor» («Siemens», США). Общую концентрацию ионов Ca^{2+} определяли колориметрическим методом набором реагентов «CA Calcium Flex reagent cartridge» (кат. № EA4164) («Siemens», США) на автоматическом биохимическом анализаторе «Dimension Xpand» («Siemens», Германия). Концентрацию P_i , который при физиологических значениях pH представляет собой смесь ионов HPO_4^{2-} и H_2PO_4^- , определяли колориметрическим методом набором реагентов «PHOS Phosphorus Flex reagent cartridge» (кат. № EA 4172) («Siemens», США) на автоматическом биохимическом анализаторе «Dimension Xpand» («Siemens», Германия). Осмоляльность амниотической жидкости определяли по принципу измерения давления паров при помощи осмометра «Vapro» («Wescor», США).

Статистический анализ данных проводили с использованием пакета прикладных статистических программ JMP 7.0 (SAS Institute, США). Рассчитывали среднее, стандартное квадратическое отклонение, ошибку среднего, нормальность распределения по критерию Шапиро – Уилка). Выполняли множественный корреляционный анализ с использованием коэффициента Пирсона при нормальном распределении или по коэффициенту Спирмена – при ненормальном распределении. Для определения референтных величин концентраций компонентов амниотической жидкости рассчитывали 2,5-й и 97,5-й процентиля [2]. Нулевую статистическую гипотезу об отсутствии различий и связей отвергали при $p < 0,05$.

Настоящая работа одобрена локальным эти-

Таблица 2

Масса плода и плаценты крольчат на 27–28-е сутки жизни ($n = 37$)

Масса, г	Среднее $\pm$ стандартное квадратическое отклонение	Медиана (25–75%)	2,5–97,5%	Нормальность распределения по критерию Шапиро–Уилка
Плода	36,7 $\pm$ 6,56	39,0 (31,0–41,9)	24,3–45,5	W = 0,906 p = 0,004
Плаценты	3,99 $\pm$ 2,014	3,47 (3,07–4,07)	2,48–10,79	W = 0,580 p < 0,001

ческим комитетом ГБОУ ВПО АГМУ Минздрава России.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Результаты исследования объема АЖ, а также концентрации ионов в АЖ и ее осмоляльности представлены в табл. 3. Из исследованных неорганических ионов в АЖ максимальная концентрация регистрировалась у ионов Na^+ и Cl^- , а минимальная – у ионов P_i и Ca^{2+} .

Объем амниотической жидкости обратно коррелировал с массой плода ($r = -0,525$, $p < 0,001$), что подтверждает многочисленные свидетельства уменьшения объема АЖ перед родами [3]. На активацию процессов сохранения воды перед родами также указывает корреляция осмоляльности АЖ с массой плода ($r = 0,375$, $p = 0,022$).

Концентрация ионов Na^+ , K^+ , Cl^- , но не ионов Ca^{2+} или P_i коррелировала с массой плаценты ($r = 0,368$, $p = 0,025$; $r = 0,353$, $p = 0,032$; $r = 0,381$, $p = 0,020$; $r = -0,003$, $p = 0,987$ и $r = 0,079$, $p = 0,642$ соответственно), что свидетельствует о важности ее нормальной функции в переносе ионов Na^+ , K^+ , Cl^- для водно-солевого баланса плода, а отсутствие корреляционной связи между массой плаценты и концентрациями ионов Ca^{2+} или P_i в АЖ указывает на большее значение плода в регуляции экскреции этих ионов.

Осмоляльность АЖ в значительной степени определялась концентрациями ионов Na^+ и Cl^- и в меньшей степени концентрацией ионов K^+ . На это указывает мощная корреляционная связь между осмоляльностью АЖ и концентрациями ионов Na^+ и Cl^- и менее значимая связь осмоляльности с концентрацией ионов K^+ : $r = 0,514$, $p < 0,001$, $r = 0,510$, $p < 0,001$ и $r = 0,316$, $p = 0,057$ соответственно.

ОБСУЖДЕНИЕ

АЖ отражает гомеостаз как плодов, так и материнского организма [4–6]. Определение нормальных биохимических параметров АЖ необходимо для изучения регуляции ее ионного состава, объема и механизма образования, что позволит разработать действующую модель для исследования фармакокинетики лекарственных препаратов в беременных организмах.

В регуляции объема и состава АЖ участвуют несколько механизмов: диурез плода, интрамембранный путь, заглатывание, секреция легкими и носоглоткой, трансмембранный путь, чрескожный путь и всасывание через эпителий пуповины [1]. Следует учитывать, что в конце беременности, когда проводилось исследование, кожа плода кератинизирована [1], вследствие чего чрескожный и пуповинный путь возможно не учитывать. Оставшиеся шесть путей можно разделить на пути формирования (моча плода, секрет легких и секрет носоглотки), ведущие к увеличению объема АЖ, и пути оттока (интрамембранный путь, заглатывание и трансмембранный путь), ведущие к его уменьшению.

Моча плода – основной путь формирования АЖ. Доказано, что объем АЖ и скорость тока мочи плода коррелируют друг с другом [7]. По-видимому, моча является источником для большинства ионов (Na^+ , K^+ , Cl^- , Ca^{2+} и P_i) АЖ, поскольку образует приблизительно три четверти ее объема [1].

Секрет легких – другой важный путь формирования АЖ. Его наличие доказывается наличием сурфактанта в АЖ в конце беременности [8]. Однако установить истинный вклад секрета легких затруднительно, так как его большая часть еще до выхода в АЖ заглатывается [9]. Объем секрета

Таблица 3

Ионный состав и осмоляльность амниотической жидкости (n = 37)

Параметр	Среднее $\pm$ стандартное квадратическое отклонение	Медиана (25–75%)	2,5–97,5%	Нормальность распределения по W-критерию Шапиро–Уилка
Объем амниотической жидкости, мл	0,57 $\pm$ 0,400	0,46 (0,25–0,77)	0,09–1,63	W = 0,859 $p < 0,001$
Na^+ , ммоль/л	132,1 $\pm$ 6,39	132,0 (129,0–135,3)	110,0–146,0	W = 0,927 $p = 0,018$
K^+ , ммоль/л	7,9 $\pm$ 1,54	7,4 (6,7 – 8,9)	6,0–12,4	W = 0,910 $p = 0,006$
Cl^- , ммоль/л	103,4 $\pm$ 5,62	102,0 (100,6–106,0)	87,0–117,0	W = 0,914 $p = 0,007$
Ca^{2+} , ммоль/л	2,19 $\pm$ 0,209	2,13 (2,05–2,30)	1,88–2,89	W = 0,879 $p < 0,001$
P_i , ммоль/л	0,97 $\pm$ 0,231	1,00 (0,79–1,10)	0,56–1,57	W = 0,945 $p = 0,069$
Осмоляльность, мОсмоль/кг	236,3 $\pm$ 15,52	237,0 (223,0–245,3)	210,0–267,0	W = 0,971 $p = 0,447$

легких составляет около четверти всей производимой АЖ [1].

Секрет носоглотки также является путем формирования АЖ, однако на практике отследить его динамику еще более затруднительно, так как выделения носоглотки проглатываются полностью, и отличить их от секрета легких можно только большим содержанием K^+ и слизи [10].

Интрамембранное всасывание – переход воды и растворенных веществ через амнион в сосуды плода. Интрамембранный путь имеет два компонента: пассивный и активный [11]. Пассивный компонент – двунаправленный, постоянный и соответствует простой диффузии по градиенту концентрации. В обычных условиях пассивный компонент характеризуется притоком жидкости в плод и секрецией ионов Na^+ и Cl^- из плода в АЖ [12]. Активный компонент является однонаправленным и является основным путем оттока АЖ [13, 14]. Интрамембранное всасывание обеспечивает около двух третей оттока АЖ [1].

Заглатывание АЖ плодом также является значимым путем удаления АЖ из амниотического мешка. Заглатывание обычно вызвано ответом плода на изменение объема АЖ, т.е. ответной реакцией ЦНС [15]. При увеличении объема АЖ объем заглатываемой АЖ также возрастает, а при маловодии – уменьшается [16]. Заглатывание обеспечивает около трети оттока АЖ [1].

Трансмембранный путь в конце беременности представлен в небольшом объеме, однако важен в начале гестации, так как проникаемый хорион позволяет жидкости, вырабатываемой стенкой матки, проникнуть в плодное яйцо [1]. Увеличение осмоляльности АЖ ведет к ее всасыванию в организм матери, но в небольших объемах, настолько низких по сравнению с другими потоками, что этот путь в конце беременности возможно не учитывать.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Среди описанных путей образования и удаления АЖ перед родами наибольшее значение имеет образование АЖ из компонентов мочи и секрета легких плода, а удаление – с использованием интрамембранного пути оттока и заглатывания АЖ. Полученные результаты нормальных концентраций исследованных ионов в АЖ, а также ее объема и осмоляльности являются следствием функционирования представленных путей формирования и оттока АЖ. Эти данные могут быть использованы для разработки животных моделей влияния лекарственных препаратов (в частности,

диуретиков) на объем, осмоляльность и ионный состав АЖ на поздних сроках беременности.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Brace RA, Cheung CY. Regulation of amniotic fluid volume: evolving concepts *Adv Exp Med Biol* 2014;814:49-68. DOI: 10.1007/978-1-4939-1031-1_5
2. Khan MI, Weinstock RS. (2011) in: *Henry's clinical diagnosis and management by laboratory methods*. – 22nd ed. (McPherson R.A., Pincus M.R.) Elsevier Saunders, Philadelphia, p. 224. DOI: 10.1016/b978-1-4377-0974-2.00016-6
3. Brace RA. Physiology of amniotic fluid volume regulation. *Clin Obstet Gynecol* 1997; 40(2):280-289. DOI: 10.1097/00003081-199706000-00005
4. Кореновский ЮВ, Калитникова ИА, Бурякова СИ и др. Регуляция объема амниотической жидкости. *Акуш и гин* 2016;(2):44-48. [Korenovsky YV, Kalitnikova IA, Buryakova SI et al. Amniotic fluid volume regulation. *Akush Ginekolog (Mosk)*. 2016;(2):44-48] DOI: 10.18565/aig.2016.2.44-48
5. Ross MG, Nijland MJM. Development of ingestive behavior. *Am J Physiol* 1998;274:879-893
6. Tong X. Amniotic fluid may act as a transporting pathway for signaling molecules and stem cells during the embryonic development of amniotes. *J Chin Med Assoc* 2013;76:606-610. DOI: 10.1016/j.jcma.2013.07.006
7. Mann SE, Nijland MJ, Ross MG. Ovine adaptations to chronically reduced urine flow: preservation of amniotic fluid volume. *J Appl Physiol* 1996;81:2588-2594. DOI: 10.1016/1071-5576(95)94484-c
8. Brace RA, Wlodek ME, Cock ML, Harding R. Swallowing of lung liquid and amniotic fluid by the ovine fetus under normoxic and hypoxic conditions. *Am J Obstet Gynecol* 1994;171:764-770. DOI: 10.1016/0002-9378(94)90094-9
9. Robertson P, Faber JJ, Brace RA et al. Responses of amniotic fluid volume and its four major flows to lung liquid diversion and amniotic infusion in the ovine fetus. *Reprod Sci* 2009;16:88-93. DOI: 10.1177/1933719108324888
10. Brace RA, Anderson DF, Cheung CY. Ovine fetal swallowing responses to polyhydramnios. *Physiol Rep* 2014;2(3):e00279. DOI: 10.1002/phy2.279
11. Gesteland KM, Anderson DF, Davis LE et al. Intramembranous solute and water fluxes during high intramembranous absorption rates in fetal sheep with and without lung liquid diversion. *Am J Obstet Gynecol* 2009;201:85.e1-6. DOI: 10.1016/j.ajog.2009.02.018
12. Faber JJ, Anderson DF. Absorption of amniotic fluid by amniochorion in sheep. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2002;282:850-854. DOI: 10.1152/ajpheart.00746.2001
13. Daneshmand SS, Cheung CY, Brace RA. Regulation of amniotic fluid volume by intramembranous absorption in sheep: role of passive permeability and vascular endothelial growth factor. *Am J Obstet Gynecol* 2003;188:786-793. DOI: 10.1016/j.jsgi.2003.09.002
14. Jellyman JK, Anderson DF, Faber JJ et al. Amniotic fluid volume and intramembranous absorption responses to tracheoesophageal shunt or esophageal ligation in fetal sheep. *Am J Obstet Gynecol* 2009;200:313.e1-6. DOI: 10.1016/j.ajog.2008.10.025
15. Ross MG, Brace RA, National Institute of Child Health and Development Workshop Participants. National Institute of Child Health and Development Conference summary: amniotic fluid biology—basic and clinical aspects. *J Matern Fetal Med* 2001;10:2-19. DOI: 10.1080/jmf.10.1.2.19
16. Brace RA, Anderson DF, Cheung CY. Fetal swallowing as a protective mechanism against oligohydramnios and polyhydramnios in late gestation sheep. *Reprod Sci* 2013;20:326-330. DOI: 10.1177/1933719112453510

Сведения об авторах:

Сузопов Егор Валерьевич

656038, Алтайский край, г. Барнаул, пр. Ленина, д. 40. Государственное бюджетное образовательное учреждение высшего профессионального образования «Алтайский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, студент лечебного факультета, кафедра биохимии и лабораторной диагностики. Тел.: +7(3852)24-13-09; E-mail: suzopov1egor@gmail.com
 Suzopov Egor Valerievich
 656038, Altai Krai, Barnaul, Lenina, 40, Altai State Medical University, student, Faculty of General Medicine, Department of Biochemistry and Clinical Laboratory Diagnostics. Tel.: +7(3852) 24-13-09; E-mail: suzopov1egor@gmail.com.

Лытарь Ирина Александровна

656038, Алтайский край, г. Барнаул, пр. Ленина, д. 40. Государственное бюджетное образовательное учреждение высшего профессионального образования «Алтайский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, ассистент, кафедра патофизиологии, клинической патофизиологии с курсом ФПК и ППС. Тел.: +7(3852)62-60-68; E-mail: eireenl86@gmail.com
 Lytar Irina Aleksandrovna
 656038, Altai Krai, Barnaul, Lenina, 40, Altai State Medical University, assistant, Department of Patophysiology, Clinic Patophysiology. Tel.: +7(3852)62-60-68; E-mail: eireenl86@gmail.com

Поповцева Анна Валентиновна, к.м.н.

656038, Алтайский край, г. Барнаул, пр. Ленина, д. 40. Го-

сударственное бюджетное образовательное учреждение высшего профессионального образования «Алтайский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, доцент, кафедра биохимии и клинической лабораторной диагностики. Тел.: +7(3852)24-13-09; E-mail: popovceva@gmail.com
 Popovceva Anna Valentinovna, PhD
 656038, Altai Krai, Barnaul, Lenina, 40, Altai State Medical University, associate professor, Department of Biochemistry and Clinical Laboratory Diagnostics. Tel.: +7(3852)24-13-09; E-mail: popovceva@gmail.com

Кореновский Юрий Владимирович, к.м.н.

656038, Алтайский край, г. Барнаул, пр. Ленина, д. 40. Государственное бюджетное образовательное учреждение высшего профессионального образования «Алтайский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, доцент, кафедра биохимии и клинической лабораторной диагностики. Тел.: +7(3852)24-13-09; E-mail: timidin@gmail.com
 Korenovsky Yuri Vladimirovich, PhD
 656038, Altai Krai, Barnaul, Lenina, 40, Altai State Medical University, associate professor, Department of Biochemistry and Clinical Laboratory Diagnostics. Tel.: +7(3852)24-13-09; E-mail: timidin@gmail.com

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Поступила в редакцию: 10.06.2016 г.

Принята в печать: 05.12.2016 г.

© Н.А.Осипова, Д.А.Ниаури, А.М.Гзгзян, В.Л.Эмануэль, 2016
УДК 616.62-008.22-055.2 : 616.61

Н.А. Осипова¹, Д.А. Ниаури¹, А.М. Гзгзян¹, В.Л. Эмануэль²

АНАЛИЗ ФУНКЦИОНАЛЬНОГО СОСТОЯНИЯ ПОЧЕК ПРИ НЕДЕРЖАНИИ МОЧИ У ЖЕНЩИН

¹Кафедры акушерства, гинекологии и репродуктологии Санкт-Петербургского государственного университета, ²кафедра клинической лабораторной диагностики с курсом молекулярной медицины Первого Санкт-Петербургского государственного медицинского университета им. акад. И.П. Павлова

N.A. Osipova¹, D.A. Niauri¹, A.M. Gzgzyan¹, W.L. Emanuel²

ANALYSIS OF KIDNEY FUNCTIONAL STATUS AT URINARY INCONTINENCE IN WOMEN

¹Department of obstetrics, gynecology and Reproductology Saint-Petersburg State University, ²Department of clinical laboratory diagnostics with a course of molecular medicine Pavlov First Saint-Petersburg State Medical University

РЕФЕРАТ

С целью анализа функционального состояния почек у женщин с недержанием мочи были обследованы 277 женщин с жалобами на недержание мочи и 14 здоровых женщин в возрасте от 18 до 55 лет. У 143 женщин было диагностировано стрессовое недержание мочи, у 43 – императивное и у 91 – смешанное. Никтурия выявлена у 24, а полиурия – у 60 женщин с недержанием мочи. Ночью у пациенток с никтурией и в течение суток у пациенток с полиурией по сравнению со здоровыми были выше диурез, реабсорбция воды в собирательных трубках, экскреция ионов, в том числе ионов натрия и магния. Прием десмопрессина (минирина) в дозе 100 мкг восстанавливал до нормы диурез и экскрецию ионов. Высказано предположение, что ведущую роль в изменении функции почек у пациенток с полиурией и никтурией играет снижение реабсорбции ионов в толстом восходящем отделе петли Генле, что приводит к большей нагрузке собирательных трубок жидкостью, возрастанию диуреза и выделения электролитов. Применение десмопрессина у этих пациенток является патогенетически обоснованным, так как устраняет основной дефект функции канальцев почки.

Ключевые слова: недержание мочи, полиурия, никтурия, десмопрессин, почка реабсорбция воды, экскреция натрия, экскреция магния.

ABSTRACT

AIM: to analyze functional state of kidneys in women with urinary incontinence. **PATIENTS AND METHODS:** 277 women with complaints on urinary incontinence and 14 healthy women aged 18 to 55 years were examined. 143 women was diagnosed stress urinary incontinence, 43 – urge urinary incontinence and 91 – mixed urine incontinence. Nycturia was revealed in 24 women and polyuria – in 60 women with urine incontinence. The increased diuresis, water reabsorption in collecting ducts, ion excretion including Na and Mg ion were higher during the night in patients with nycturia and during the day in patients with polyuria in comparison with healthy patients. Use of desmopressin (minirin) in a dose of 100 mcg reduced diuresis and ion excretion to normal levels. It is suggested that the main role in the pathogenesis of kidney functions in patients with polyuria and nycturia is played by a decrease of ion reabsorption in the thick ascending Henle loop, which results in higher load of collecting ducts by liquid, increase of diuresis and electrolytes excretion. Use of desmopressin in these patients is pathogenetically proved because it removes main tubular defect.

Key words: urine incontinence, polyuria, nycturia, desm,opressin, kidney, water reabsorption, Na excretion, Mg excretion

ВВЕДЕНИЕ

Распространенность недержания мочи в популяции остается значительной. В нашей стране по результатам последних эпидемиологических исследований этот показатель составляет 9% у женщин до 35 лет, увеличиваясь до 36% после 55 лет. У женщин репродуктивного возраста преобладает стрессовое недержание мочи, у женщин старше

50 лет превалирует смешанный тип заболевания. Это заболевание обычно не относится к числу патологических состояний, входящих в компетенцию клиники внутренних болезней. Лечение пациенток с недержанием мочи, как правило, занимаются гинекологи, урологи и в ряде случаев неврологи. Этиологию и патогенез заболевания объясняют нарушением функциональных механизмов удержания мочи, анатомо-топографическими особенностями нижних мочевыводящих путей или возрастной недостаточностью функции яичников [1–4]. При ряде патологических состояний

Осипова Н.А. 199106, Россия, Санкт-Петербург, 21-я линия В.О. д. 8а. Санкт-Петербургский государственный университет, медицинский факультет, кафедра акушерства, гинекологии и репродуктологии. E-mail: naosipova@mail.ru, Тел.: 8-921-306-69-22

нарушение акта мочеиспускания сочетается с нарушением мочеобразования [5–7]. Поэтому, не исключая роли перечисленных выше факторов, в возникновении недержания мочи у женщин можно предполагать и изменение функции почки, а не только мочевого пузыря.

Сказанное выше свидетельствует о целесообразности разностороннего анализа функционального состояния почек у женщин с недержанием мочи, а при выявлении отклонений – разработки патогенетических подходов к лечению. В настоящей работе предпринята попытка анализа функционального состояния почек при недержании мочи у женщин.

ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

Были обследованы 277 женщин с жалобами на недержание мочи (основная группа) и 14 здоровых женщин, составивших группу контроля. Возраст обследованных женщин основной и контрольной групп колебался от 18 до 55 лет. Для унификации результатов исследования при формировании основной и контрольной группы мы считали необходимым применить следующие критерии включения и исключения.

Критерии включения в основную группу:

1. Жалобы на недержание мочи вследствие физической нагрузки и/или позыва к мочеиспусканию.
2. Сохраненный менструальный цикл или длительность аменореи не более 2 лет, уровень эстрадиола, сопоставимый с показателем базального уровня эстрадиола в сыворотке крови у женщин репродуктивного возраста на 3–5-й день менструального цикла.
3. Способность заполнять опросники, вести дневники мочеиспускания, готовность приезжать на осмотры в назначенное время.

Критерии включения в контрольную группу:

1. Отсутствие жалоб на недержание мочи вследствие физической нагрузки и/или позыва к мочеиспусканию.
2. Сохраненный менструальный цикл или длительность аменореи не более 2 лет, уровень эстрадиола, сопоставимый с показателем базального уровня эстрадиола в сыворотке крови у женщин репродуктивного возраста на 3–5-й день менструального цикла.
3. Способность заполнять опросники, вести дневники мочеиспускания, готовность приезжать на осмотры в назначенное время.

Критерии исключения для всех групп:

1. Гистерэктомия и операции реконструкции тазового дна в анамнезе.

2. Ранее перенесенное хирургическое лечение по поводу недержания мочи или опущения внутренних половых органов, пролапс тазовых органов II–IV стадии по системе POP-Q (ICS, 1996) в настоящее время.

3. Психические заболевания.

4. Неврологические заболевания, сопровождающиеся нейрогенной дисфункцией мочевого пузыря.

5. Заболевания сердечно-сосудистой системы, включая артериальную гипертензию.

6. Заболевания эндокринной системы, глюкозурия.

7. Заболевания почек и инфекционно-воспалительные заболевания мочевыводящих путей в стадии обострения, бактериурия.

8. Урологические заболевания, при которых вероятно нарушение акта мочеиспускания.

9. Прием любых лекарственных средств и гормональных препаратов в течение последних трех месяцев до начала обследования.

10. Полидипсия.

Обследование женщин с недержанием мочи и контрольной группы проводилось при обычном пищевом и водном режимах. Дневник мочеиспускания вели не менее 7 дней. Пробы мочи собирали при произвольном мочеиспускании в течение трех суток. Все пробы мочи, собранные за 72 ч, распределяли на два промежутка: ночной (с 23 до 7 ч) и дневной (с 7 до 23 ч). В дневнике мочеиспускания указывали время позыва к мочеиспусканию, объем выделенной мочи за одно мочеиспускание, время сна, время и количество выпитой жидкости. Пробу крови из локтевой вены брали в день обследования утром натощак.

В связи с зависимостью водно-солевого обмена у женщин от уровня половых гормонов у всех обследованных в сыворотке крови определяли уровень ФСГ и эстрадиола (E_2). Пациентки репродуктивного возраста с сохраненным менструальным циклом обследовались в первую фазу менструального цикла, базальный уровень гормонов определяли на 3–5-й день менструального цикла (ФСГ – $4,3 \pm 0,3$ мМЕ/мл, E_2 – $141,2 \pm 23,3$ пмоль/л). Среди женщин, у которых менструации отсутствовали, в исследование включали только тех, у которых длительность аменореи не превышала 2 года, а уровень эстрадиола в сыворотке крови был сопоставим с базальным уровнем у женщин репродуктивного возраста ($106,0 \pm 21,3$ пмоль/л, $p > 0,05$).

Исследование концентрации креатинина, концентрации ионов натрия, калия, магния в моче и сыворотке крови производили на автоматиче-

ском анализаторе «Abbott Architect 8000» по методике и с использованием стандартов фирмы-производителя. Осмоляльность сыворотки крови и мочи определяли методом осмометрии на осмометре МТ-4 («Буревестник», Россия). Исследование уровня гормонов в сыворотке крови производили на автоматическом анализаторе «Architect 2000i» по методике и с использованием стандартов фирмы-производителя.

Для оценки осмо- и ионорегулирующей функции почек были использованы стандартные формулы и расчеты [8].

Десмопрессин (минирин) назначали в дозе 100 мкг 1 раз в день в течение 7 дней.

Статистический анализ результатов выполняли с использованием пакета прикладных статистических программ Microsoft Excel 2003 (Microsoft Corporation, США). Для оценки межгрупповых различий при статистической обработке полученных результатов применяли t-критерий Стьюдента, вычисляли коэффициент корреляции Пирсона. Нулевую статистическую гипотезу об отсутствии различий и связей отвергали при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

На основании данных комплексного стандартизованного алгоритма обследования, включающего клиническое обследование, эхографию уретровезикального сегмента и уродинамическое исследование, у 143 женщин было диагностировано

стрессовое недержание мочи, у 43 – императивное и смешанное – у 91.

На основании дневников мочеиспускания, рассчитывали такие показатели, как индекс ноктурии (ИН), индекс ночной полиурии (ИНП), индекс ночной ёмкости мочевого пузыря (ИНЁМП) (табл. 1) [9].

Из 277 обследованных женщин с недержанием мочи ноктурия была выявлена у 110 (39,7±2,9%): из них 49 (44,5±4,7%) составили женщины со стрессовым недержанием мочи, 41 (37,3±4,6%) – со смешанным и 20 (18,2 ±3,7%) – с императивным ($p < 0,001$ по сравнению со стрессовым типом недержания мочи и $p < 0,01$ по сравнению со смешанным).

В зависимости от значений вышеуказанных индексов все причины ноктурии были классифицированы на четыре группы: 1) ночная полиурия, 2) снижение ночной ёмкости мочевого пузыря, 3) смешанный тип (сочетание ночной полиурии и снижения ночной ёмкости мочевого пузыря), 4) общая полиурия (увеличение суточной продукции мочи) (табл. 2) [9].

С учетом всех этих показателей полиурия (объем мочи, выделенной за сутки превышает 40 мл/кг массы тела) [10] была выявлена у 7±2,1% женщин со стрессовым недержанием мочи, у 11,6±4,9% – с императивным и у 9,9±3,1% – со смешанным ($p > 0,05$), никтурия (ночной диурез/диурез за сутки более 0,35) [10] – у 17,5±3,2% женщин со стрессовым недержанием мочи, у 27,9±6,8% – с

Таблица 1

Формулы для оценки причин ноктурии [9]

Значение	Формула	Интерпретация
Индекс ноктурии	$ИН = ОНМ / МВО$	$ИН > 1$ — ноктурия вследствие ночной полиурии или/и снижения ёмкости мочевого пузыря в ночные часы
Индекс ночной полиурии	$ИНП = ОНМ / СД$	$ИНП > 35\%$ — ночная полиурия
Предполагаемое число ночных мочеиспусканий	$ПЧНМ = ИН - 1$	Предполагаемая ночная ёмкость мочевого пузыря является максимальной (ночная ёмкость равна максимальному выделенному объёму)
Индекс ночной ёмкости мочевого пузыря	$ИНЁМП = \text{количество ночных мочеиспусканий} - ПЧНМ$	$ИНЁМП > 0$ — ночная ёмкость мочевого пузыря меньше максимального выделенного объёма

Примечание. ИН – индекс ноктурии; ОНМ – объём мочи в ночные часы; МВО – максимальный выделенный объём; ИНП – индекс ночной полиурии; СД – суточный диурез; ПЧНМ – предполагаемое число ночных мочеиспусканий; ИНЁМП – индекс ночной ёмкости мочевого пузыря. В соответствии с рекомендациями ICS, ночной объём мочи определяли как общий объём мочи, выделенной в ночные часы, плюс объём первого утреннего мочеиспускания. Максимальный выделенный объём определяли как наибольший объём за одно мочеиспускание в течение 24-часового периода времени. Функциональная ёмкость мочевого пузыря приравнивалась к максимальному выделенному объёму.

Таблица 2

Дифференциальная диагностика причин ноктурии [9]

	Индекс ночной полиурии (ИНП) > 35%	Индекс никтурии (ИН) > 1	Индекс ночной ёмкости мочевого пузыря (ИНЁМП) > 0
Ночная полиурия (никтурия)	+	+	–
Снижение ночной ёмкости мочевого пузыря	–	+	+
Ночная полиурия в сочетании со снижением ночной ёмкости мочевого пузыря	+	+	+

императивным и у $25,3 \pm 4,6\%$ – со смешанным ($p > 0,05$).

При полиурии независимо от типа недержания мочи, как и в контрольной группе, в ночные часы с 23 до 7 ч утра образуется около 25% мочи, выделяемой за сутки, диурез ночью меньше, чем в период с 7 до 23 ч, уровень клубочковой фильтрации приблизительно на 20% ниже по сравнению с аналогичным показателем в дневные часы.

При никтурии независимо от типа недержания мочи в ночные часы с 23 до 7 ч утра образуется около 40% мочи, выделяемой за сутки, диурез ночью выше, чем в период с 7 до 23 ч, уровень клубочковой фильтрации приблизительно на 20% ниже по сравнению с аналогичным показателем в дневные часы. Диурез за сутки выше по сравнению с контрольной группой, однако не превышает 40 мл/мин на 1 кг массы тела.

Отсутствие достоверных различий между исследуемыми показателями при никтурии и полиурии при различных типах недержания мочи во все периоды наблюдения позволило объединить все пробы пациенток с никтурией ($n=24$) и полиурией ($n=60$) для дальнейшего анализа.

Клубочковая фильтрация достоверно не отличается у пациенток с полиурией, никтурией и в контрольной группе во все периоды наблюдения ($p > 0,05$), в таком случае величина диуреза (V) определяется двумя составляющими – очищением от осмотически активных веществ и связанной с ними воды (C_{osm}) и реабсорбцией осмотически свободной воды (TcH_2O) и представляет собой результирующую величину:

$$V = C_{osm} - TcH_2O$$

Осмоляльность мочи у пациенток с полиурией и никтурией во все периоды наблюдения досто-

верно не отличалась от показателей в контрольной группе ($p > 0,05$), также во все периоды наблюдения индекс осмотического концентрирования превышает 2. Значимым критерием реакции почки на вазопрессин служит объем реабсорбированной осмотически свободной воды. Этот показатель у пациенток с никтурией и полиурией в любое время суток был равен или превышал значения в контрольной группе.

Расчет соотношения между диурезом, реабсорбцией осмотически свободной воды и клиренсом осмотически активных веществ показал, что у пациенток с никтурией и полиурией диурез во все периоды наблюдения тем выше, чем больше очищение от осмотически активных веществ, кроме того, установлена зависимость между осмоляльным клиренсом и реабсорбцией осмотически свободной воды (табл. 3).

Чтобы оценить роль различных катионов в осмоляльном клиренсе, был использован вариант клиренсовой формулы для расчета доли данного иона в осмоляльном очищении [11]:

$$C_{osm}^x = U_x V / P_{osm}$$

где C_{osm}^x – клиренс исследуемого вещества в осмоляльном клиренсе;

U_x – концентрация данного вещества в моче; P_{osm} – осмоляльность сыворотки; V – диурез. Расчеты, выполненные согласно этому уравнению, позволяют оценить удельное значение того или иного катиона в осмоляльном очищении.

У пациенток с полиурией и никтурией доля ионов натрия в осмоляльном очищении за сутки достигает, в среднем, 23%, калия – 8%, магния – менее 1%, что не отличается от показателей в контрольной группе. Поскольку доля ионов магния в осмоляльном очищении составляет менее 1%, они

Таблица 3

Зависимость диуреза и реабсорбции осмотически свободной воды от осмоляльного очищения и реабсорбции осмотически свободной воды и диуреза от экскреции ионов натрия и магния у пациенток с никтурией и полиурией

	Никтурия				Полиурия			
	7.00-23.00		23.00-7.00		7.00-23.00		23.00-7.00	
	r	p	r	p	r	p	r	p
V-Cosm	0,74	0,01	0,81	0,01	0,68	0,01	0,72	0,01
$TcH_2O - Cosm$	0,68	0,01	0,77	0,01	0,76	0,01	0,85	0,01
$TcH_2O - U_{Na} V$	0,73	0,001	0,77	0,001	0,69	0,001	0,64	0,001
$TcH_2O - U_{Mg} V$	0,65	0,001	0,54	0,01	0,72	0,001	0,68	0,001
$V - U_{Na} V$	0,77	0,001	0,55	0,01	0,71	0,001	0,79	0,001
$V - U_{Mg} V$	0,74	0,001	0,68	0,001	0,57	0,01	0,47	0,05

Примечание. V – диурез, мл/мин; Cosm – осмоляльный клиренс, мл/мин; TcH_2O – реабсорбция осмотически свободной воды, мл/мин; $U_{Na} V$ – экскреция ионов натрия, ммоль/мин; $U_{Mg} V$ – экскреция ионов магния, ммоль/мин.

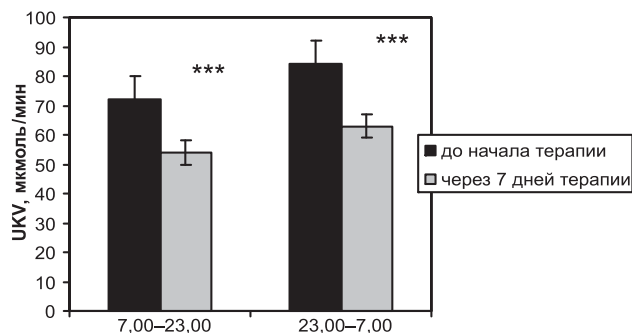


Рис. 1. Экскреция ионов калия у пациенток с никтурией до начала лечения и через 7 дней приема десмопрессина. Здесь и на рис. 3–6: * $p < 0,05$, ** $p < 0,01$ – достоверность различий по сравнению с аналогичным показателем до начала терапии.

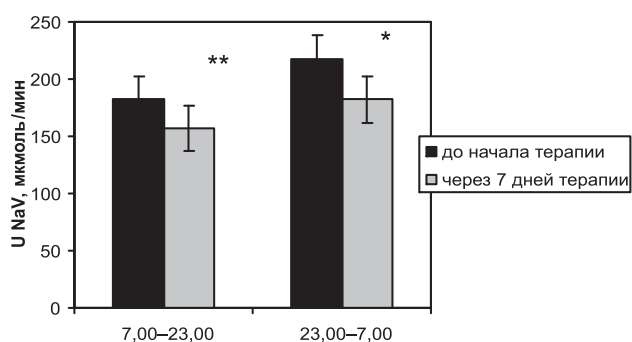


Рис. 2. Экскреция ионов магния у пациенток с никтурией до начала лечения и через 7 дней приема десмопрессина. * $p < 0,05$, ** $p < 0,01$ – достоверность различий по сравнению с аналогичным показателем до начала терапии.

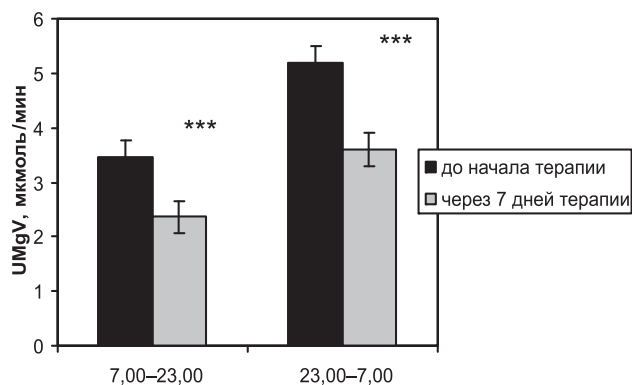


Рис. 3. Экскреция ионов магния у пациенток с никтурией до начала лечения и через 7 дней приема десмопрессина.

не играют практически никакой роли в осмолальном очищении. При этом найдена высокая корреляция между V , $U_{Mg}V$, $U_{Na}V$ (см. табл. 3).

Применение десмопрессина не приводило к статистически значимому увеличению реабсорбции осмотически свободной воды ($p < 0,05$). Показатели экскреции осмотически активных веществ при действии десмопрессина достоверно снижались по отношению к исходным значениям у пациенток с полиурией и никтурией (рис. 1–6): отмечалось достоверное снижение выведения ионов

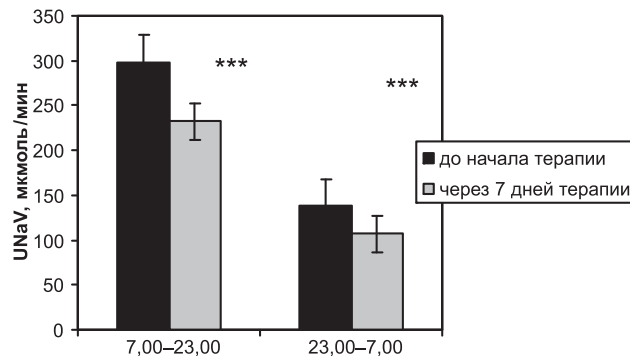


Рис. 4. Экскреция ионов натрия у пациенток с полиурией до начала лечения и через 7 дней приема десмопрессина.

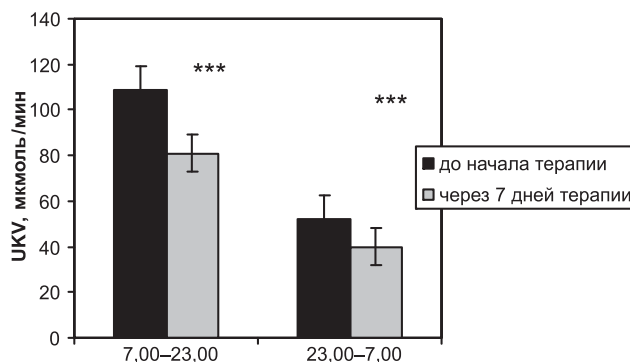


Рис. 5. Экскреция ионов калия у пациенток с полиурией до начала лечения и через 7 дней приема десмопрессина.

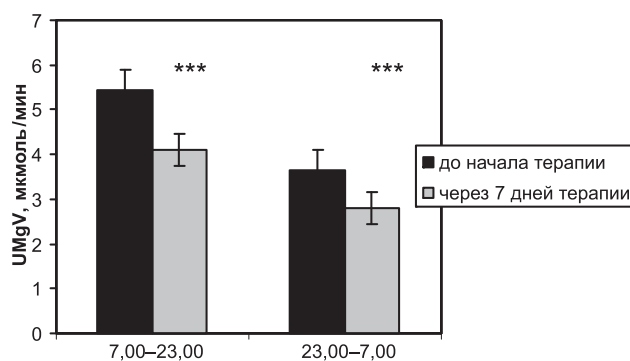


Рис. 6. Экскреция ионов магния у пациенток с полиурией до начала лечения и через 7 дней приема десмопрессина.

натрия ($p < 0,001$), ионов магния ($p < 0,001$) и калия ($p < 0,05$). Как было показано выше, реабсорбция осмотически свободной воды во всех случаях была тем выше, чем больше клиренс осмотически активных веществ. Десмопрессин не увеличивает значения коэффициента корреляций между реабсорбцией осмотически свободной воды и очищением от осмотически активных веществ, клиренсом ионов, что указывает на высокий уровень активности эндогенного вазопрессина у пациенток с полиурией и никтурией.

ОБСУЖДЕНИЕ

Увеличение диуреза у обследованных нами женщин не связано с уменьшением проницае-

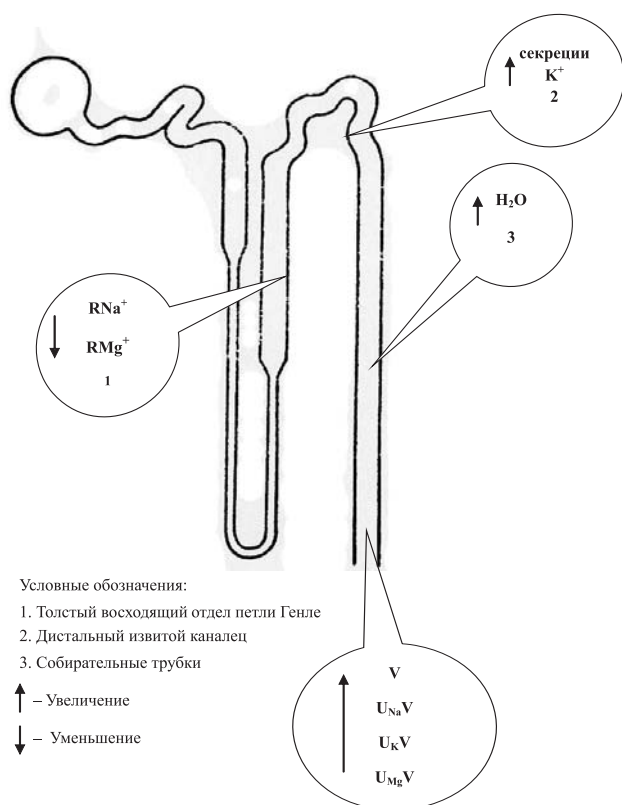


Рис. 7. Направление изменения реабсорбции ионов натрия, магния (RNa^+ , RMg^+) и воды, секреции ионов калия, экскреции ионов натрия, калия, магния ($U_{Na}V$, U_KV , $U_{Mg}V$) и жидкости (V) в нефроне у пациенток с полиурией и никтурией.

мости канальцевой стенки для воды, осморегулирующая функция почки не нарушена. Полученные результаты свидетельствуют, что имеется четкая зависимость – уменьшение реабсорбции ионов натрия сопровождается увеличением диуреза. Наличие корреляции между диурезом, экскрецией ионов натрия и магния позволяет предположить, что ионы магния имеют в этом случае значения маркера. Так как ионы магния почти не реабсорбируются в отделах канальцев после восходящего отдела петли Генле [12], снижении реабсорбции ионов натрия и магния в толстом восходящем отделе петли Генле может определять возрастание объема жидкости, поступающей в собирательные трубки, где имеются большие возможности для всасывания дополнительных количеств воды в процессе осмотического концентрирования мочи при той же активности вазопрессина и той же осмотической проницаемости стенки канальца. В конечном счете, увеличивается и реабсорбция осмотически свободной воды, и мочеотделение. В этом физиологический смысл зависимости между осмольным клиренсом и реабсорбцией осмотически свободной воды.

Иная ситуация складывается в отношении ионов калия. Ионы калия всасываются из канальце-

вой жидкости полностью до начала дистального извитого канальца, а весь поступающий в мочу калий зависит от его секреции в последующих участках канальцев (Greger, 1996): снижение реабсорбции натрия в проксимальном канальце создает благоприятные предпосылки для поступления большего количества натрия в дистальный извитой каналец, где происходят ионообменные процессы (натрий всасывается, а в просвет канальца усиливается секреция калия) (рис. 7).

Нарушение рецепции вазопрессина или локальное образование веществ, являющихся его антагонистами, в толстом восходящем отделе петли Генле может приводить к снижению реабсорбции ионов натрия и магния, в дистальном извитом канальце за счет ионообменных процессов увеличивается секреция калия, большие объемы жидкости поступают в собирательные трубки, где имеются возможности для всасывания дополнительных количеств воды в процессе осмотического концентрирования мочи при той же активности вазопрессина и той же осмотической проницаемости стенки канальца. В конечном счете, увеличивается и реабсорбция осмотически свободной воды, и мочеотделение.

При приеме десмопрессина увеличение внутриклеточной концентрации цАМФ приводит к возрастанию реабсорбции ионов [13]. В итоге меньшее количество ионов и жидкости поступает в собирательные трубки, уменьшается диурез.

Таким образом, в дополнение к имеющимся данным об уровне осмольности мочи и значении индекса осмотического концентрирования действие десмопрессина (минирина) на функцию почки подтверждает наше предположение, что у пациенток с никтурией и полиурией мочеотделение увеличено не из-за уменьшения реабсорбции осмотически свободной воды, а из-за снижения реабсорбции ионов и осмотически связанной с ними воды в отделах нефрона, предшествующих собирательным трубкам. Полученные результаты исследования могут явиться основой для разработки патогенетически обоснованной терапии нарушения мочеобразования у пациенток с различными формами недержания мочи.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Миронов ВН. Клиническая оценка урологических симптомов при пролапсе тазовых органов 4 стадии у женщин. *Нефрология* 2014;18(4):62-67 [Mironov VN. Clinicheskaja ocenka urologicheskikh simptomov pri prolapse tazovykh organov 4 stadii u zhenshchin. *Nefrologiia* 2014;18(4):62-67]
2. Аполихина ИА, Ромих ВВ, Андикян ВМ. Современные принципы консервативного лечения недержания мочи у

женщин. *Урология* 2005; 5: 72-75 [Apolihina IA, Romih VV, Andikjan VM. Sovremennye principy konservativnogo lechenija nederzhaniya mochi u zhenshhin. *Urologija* 2005; 5: 72-75]

3. Пушкарь ДЮ, Щавелева ОБ. Диагностика и результаты лечения смешанных форм недержания мочи у женщин. *Урология* 2005; 3: 22-25 [Pushkar' DJu, Shhaveleva OB. Diagnostika i rezul'taty lechenija smeshannyh form nederzhaniya mochi u zhenshhin. *Urologija* 2005; 3: 22-25]

4. Hampel C, Wienhold D, Benken N et al. Prevalence and natural history of female incontinence. *Eur Urol* 1997;32 (Suppl. 23.12): 23-32

5. Наточин ЮВ, Кузнецова АА. Ночной энурез как проявление аутоакидоза. *Тер арх* 1997;(12): 67-72 [Natochin JuV, Kuznecova AA. Nochnoj jenurez kak pojavlenie autakoidoza. *Ter arh* 1997;(12): 67-72]

6. Гуткина ОГ, Наточин ЮВ. Исследование роли аутоакидозов в регуляции циркадного ритма мочеобразования у человека. *Росс физиол журн им. И.М. Сеченова* 2005; 91 (11): 1338-1346 [Gutkina OG, Natochin JuV. Issledovanie roli autakoidov v reguljacii cirkadnogo ritma mocheobrazovanija u cheloveka. *Rossijskij fiziologicheskij zhurnal im. I.M. Sechenova* 2005; 91 (11): 1338-1346]

7. Осипова НА, Ниаури ДА, Зиятдинова ГМ. Суточный ритм мочеобразования и мочеотделения при недержании мочи у женщин. *Гинекология* 2015; 17 (2):74-76 [Osipova NA, Niauri DA, Zijatdinova GM. Sutochnyj ritm mocheobrazovanija i mocheotdelenija pri nederzhanii mochi u zhenshhin. *Ginekologija* 2015; 17 (2):74-76]

8. Наточин ЮВ. Физиология почки: формулы и расчеты. Наука, Л., 1974. [Natochin JuV. Fiziologija pochki: formuly i raschety. L.: Nauka, 1974]

9. Clinical guidelines for nocturia. Committee for Establishment of the Clinical Guidelines for Nocturia of the Neurogenic Bladder Society. *Int J Urol* 2010;17(5):397-409. doi: 10.1111/j.1442-2042.2010.02527.x.

10. van Kerrebroeck P, Abrams P, Chaikin D et al. The standardization of terminology in nocturia: report from the Standardization Subcommittee of the International Continence Society. *Neurourol Urodyn* 2000; 211: 79-83. DOI: 10.1046/j.1464-410X.90.s3.3.x

11. Кузнецова АА, Наточин ЮВ, Папаян АВ. Физиологический анализ ионорегулирующей функции почки детей при энурезе. *Физиол журн им. И.М. Сеченова* 1996; 82(12): 78-86 [Kuznecova AA, Natochin JuV, Papajan AV. Fiziologicheskij analiz ionoregulirujushhej funkcii pochki detej pri jenureze. *Fiziologicheskij zhurnal im. I.M. Sechenova* 1996; 82(12): 78-86]

12. Greger R. Renal handling of the individual solutes of glomerular filtrate. Comprehensive human physiology. Eds. Greger R., Windhorst U. Berlin, Heidelberg: Springer. 1996; 2:1517-1544

13. Rouffignac C. Multihormonal regulation of nephron epithelia achieved through combinational mode. *Am J Physiol* 1995; 269 (4): R739 -R748

Сведения об авторах:

Наталья Анатольевна Осипова, к.м.н.

Россия, 199106, Санкт-Петербург, 21-я линия В.О., д. 8а. Санкт-Петербургский государственный университет, меди-

цинский факультет, кафедра акушерства, гинекологии и репродуктологии, ассистент. E-mail: naosipova@mail.ru, Тел.: 8-921-306-69-22

Natalya A. Osipova, MD, PhD

Affiliations: Russia, 199106, St. Petersburg ,V.I., 21st line, 8a. St. Petersburg State University, Medical Faculty. Department of obstetrics, gynecology and reproductology, assistant professor. e-mail: naosipova@mail.ru, Phone: 8-921-306-69-22

Проф. Дарико Александровна Ниаури, д.м.н.

Россия, 199106, Санкт-Петербург, 21-я линия В.О., д. 8а. Санкт-Петербургский государственный университет, медицинский факультет, кафедра акушерства, гинекологии и репродуктологии, заведующая кафедрой. E-mail: d.niauri@mail.ru, Тел.: 8-921-919-69-50

Prof. Dariko A. Niauri MD, PhD, DMedSci.

Affiliations: Russia, 199106, St. Petersburg ,V.I., 21st line, 8a. St. Petersburg State University, Medical Faculty. Department of obstetrics, gynecology and reproductology, chief. e-mail: d.niauri@mail.ru, Phone: 8-921-919-69-50

Проф. Александр Мкртичевич Гзгзян, д.м.н.

Россия, 199106, Санкт-Петербург, 21-я линия В.О., д. 8а. Санкт-Петербургский государственный университет, медицинский факультет, кафедра акушерства, гинекологии и репродуктологии, Phone: 8-921-938-41-56

Alexander M. Gzgzyan MD, PhD, DMedSci

Affiliations: Russia, 199106, St. Petersburg ,V.I., 21st line, 8a. St. Petersburg State University, Medical Faculty. Department of obstetrics, gynecology and reproductology Phone:89219384156

Проф. Владимир Эмануэль, д.м.н.

Россия, 197022, Санкт-Петербург, ул. Л. Толстого, д. 6-8. Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. И.П. Павлова. Кафедра клинической лабораторной диагностики с курсом молекулярной медицины, заведующий кафедрой. Тел.: 8 (812) 338-66-11, e-mail: vladimirem1@gmail.com

Prof. Vladimir L. Emanuel MD, PhD, DMedSci.

Affiliations: Russia, 197022 Russia, St-Petersburg, L. Tolstoy st., 6-8, build. 11 First Pavlov St.-Petersburg State Medical University Department of clinical laboratory diagnostics with a course of molecular medicine, chief. Phone: 8 (812)338-66-11, e-mail: vladimirem1@gmail.com

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Поступила в редакцию: 01.06.2016 г.

Принята в печать: 05.12.2016 г.

© Д.С.Кутилин, С.Н.Димитриади, Д.И.Водолажский, Е.М.Франциянц, О.И.Кит, 2017
УДК 616.61-006.6-005.4 : 612.014 : 577.7

*Д.С. Кутилин¹, С.Н. Димитриади², Д.И. Водолажский¹, Е.М. Франциянц³,
О.И. Кит⁴*

ВЛИЯНИЕ ТЕПЛОВОЙ ИШЕМИИ-РЕПЕРФУЗИИ НА ЭКСПРЕССИЮ АПОПТОЗ-РЕГУЛИРУЮЩИХ ГЕНОВ В ПОЧЕЧНОЙ ТКАНИ БОЛЬНЫХ С ПОЧЕЧНО-КЛЕТОЧНЫМ РАКОМ

¹Лаборатория молекулярной онкологии, ²отделение онкоурологии, ³лаборатория изучения патогенеза злокачественных опухолей,
⁴Администрация Ростовского научно-исследовательского онкологического института, Россия

D.S. Kutilin¹, S.N. Dimitriadi², D.I. Vodolazhsky¹, E.M. Frantsiyants³, O.I. Kit⁴

EFFECT OF THERMAL ISCHEMIA-REPERFUSION ON EXPRESSION OF APOPTOSIS-REGULATING GENES IN THE RENAL TISSUE OF PATIENTS WITH RENAL CELL CARCINOMA

¹Laboratory of Molecular Oncology, ²Department oncurology, ³Laboratory studies of malignant tumors pathogenesis, ⁴Administration Rostov
Cancer Research Institute, Russia

РЕФЕРАТ

Расширение представлений о молекулярных механизмах повреждающего действия тепловой ишемии с реперфузией на почечную ткань больных раком почки имеет значительные перспективы для новых терапевтических подходов, направленных на повышение качества лечения. **ЦЕЛЬ:** изучение изменения экспрессии апоптоз-регулирующих генов MDM 2, BAX, CASP7, CASP3, CASP8, CASP9, BCL2, CASP8/FADD, p53, APAF1, AIFM1, ICAD и XIAP в почечной ткани больных с почечно-клеточным раком, подвергнутой действию ишемии и реперфузии. **ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ.** Для исследования использовали биоптаты тканей 12 пациентов с гистологически подтвержденным диагнозом рак почки. Пункционную биопсию проводили до остановки кровоснабжения, на 10-й минуте ишемии и через 20 мин после восстановления кровотока в почке. Относительную экспрессию генетических локусов определяли методом ПЦР в реальном времени. **РЕЗУЛЬТАТЫ.** Обнаружено: 1) отсутствие на 10-й минуте ишемии достоверных отличий транскриптомного профиля большинства исследованных нами генов от аналогичных показателей до проведения ишемии, за исключением снижения экспрессии гена CASP7 и ICAD; 2) достоверное увеличение экспрессии как про-апоптозных генов (BAX, CASP3 и 7, p53 и APAF1), так и антиапоптозных генов (XIAP, MDM2 и BCL2) через 20 мин после восстановления кровотока в тканях почки; 3) изменение в балансе экспрессии пар про- и антиапоптозных генов p53/MDM2 и Bax/BCL2 на 10-й минуте ишемии и через 20 мин после восстановления кровотока. **ЗАКЛЮЧЕНИЕ.** Полученные данные характеризуют транскриптомное состояние почечной ткани в ранний период после ишемии и восстановления в ней кровотока как инициаторную точку сдвига баланса про- и антиапоптозных генов.

Ключевые слова: рак почки, ишемия, реперфузия, экспрессия генов, апоптоз.

ABSTRACT

Improved knowledge of molecular mechanisms of the damaging effect of thermal ischemia and reperfusion to renal tissue of patients with renal cancer has significant prospects for new therapeutic approaches aimed at enhancing quality of care. **THE AIM:** to study changes in the expression of apoptosis-regulating genes MDM 2, BAX, CASP7, CASP3, CASP8, CASP9, BCL2, CASP8 / FADD, p53, APAF1, AIFM1, ICAD and XIAP in renal tissue of patients with renal cell carcinoma subjected to the action of ischemia and reperfusion. **PATIENTS AND METHODS.** We used for the study tissue biopsies of 12 patients with histologically confirmed diagnosis of renal cancer. Needle biopsy was performed before stop the blood supply, for 10 minutes of ischemia and 20 minutes after reperfusion in the kidney. The relative expression of genetic loci was determined by real-time PCR. **RESULTS.** It was found: 1) absence from the 10th minute of ischemia significant differences transcriptome profile of the majority of investigated genes from similar parameters prior to ischemia, with the exception of reducing expression of genes CASP7 and ICAD; 2) a significant increase in expression of pro-apoptotic genes (BAX, CASP3/7, APAF1 and p53), and anti-apoptotic genes (XIAP, MDM2 and BCL2) 20 minutes after reperfusion of the kidney tissue; 3) a changes in the balance of expression of pairs of pro- and anti-apoptotic genes p53 / MDM2 and Bax / BCL2 in the 10th minute of ischemia and 20 minutes after reperfusion. **CONCLUSION.** These data characterize transcriptomic state of renal tissue in the early period after ischemia and restore the blood flow in it as the initiation point shift the balance of pro- and anti-apoptotic genes.

Key words: renal cancer, ischemia, reperfusion, the expression of genes, apoptosis.

Кутилин Д.С. 344037, Россия, г. Ростов-на-Дону, ул. 14-я линия, д. 63.
Ростовский научно-исследовательский онкологический институт. Тел.:
+7-951-538-50-39, e-mail: k.denees@yandex.ru

ВВЕДЕНИЕ

Органосохраняющие операции при раке почки, в частности, выполнение резекции опухолей сложных локализаций, требуют применения продолжительной тепловой ишемии с последующей реперфузией [1]. Ишемия/реперфузия является основной причиной развития острого повреждения почек (ОПП) [2]. Общее клиническое состояние данного подхода по-прежнему ассоциируется с высоким уровнем заболеваемости и смертности, несмотря на значительные успехи в поддерживающей терапии [3]. Важные открытия были сделаны в определении биологических последствий ишемического повреждения почек. Морфологический ответ клеток почечных канальцев зависит от интенсивности и тяжести ишемии и включает в себя потерю клеточной полярности, апоптоз, дедифференцировку жизнеспособных клеток, пролиферацию, дифференцировку и реституцию нормального эпителия [4]. Молекулярные механизмы, лежащие в основе каждого из этих явлений, интенсивно изучаются и имеют значительные перспективы для новых терапевтических подходов, направленных на повышение качества лечения и/или ускорения процесса восстановления.

В качестве возможного механизма, приводящего к гибели клеток почечных канальцев и эпителия после ишемического воздействия на почки, рассматривается апоптоз [5]. Апоптоз, характеризующийся сморщиванием клеток, конденсацией и фрагментацией ядер и межнуклеосомной деградацией ДНК, был зарегистрирован в культивируемых клетках почечных канальцев в образцах биоптатов человека, полученных из почек трупов [6]. Поэтому в настоящее время интерес исследователей направлен на идентификацию внутриклеточных путей, участвующих в рецепции стимулов, передаче сигналов и реализации фаз апоптоза клетками трубчатого эпителия почек в результате воздействия ишемии/реперфузии.

По данным ряда авторов, даже при использовании тепловой ишемии стандартной продолжительности (до 20 мин включительно) в раннем послеоперационном периоде возникают осложнения в виде развития острого повреждения почек (ОПП) в 20–30% случаев [6–9]. Ишемия тканей сопровождается повреждением субклеточных структур, в том числе митохондрий, что приводит к активации факторов апоптоза и инициации каспаз-зависимого апоптозного каскада, в результате которого клетки «совершают самоубийство» [10].

До настоящего времени влияние тепловой ишемии и последующей реперфузии на транскрипци-

онный профиль апоптоз-регулирующих генов в почечной ткани пациентов, больных раком, описано недостаточно [11]. Поэтому целью нашего исследования стало изучение изменения экспрессии апоптоз-регулирующих генов *MDM 2*, *BAX*, *CASP7*, *CASP3*, *CASP8*, *CASP9*, *BCL2*, *CASP8/FADD (CFLAR)*, *p53*, *APAF1*, *AIFM1*, *ICAD*, *XIAP* в почечной ткани больных с почечно-клеточным раком для расширения представлений о фундаментальных молекулярных механизмах повреждающего действия ишемии и реперфузии.

ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

Для исследования использовали биоптаты тканей 12 пациентов популяции Юга России с гистологически подтвержденным диагнозом рак почки, поступивших на лечение в ФГБУ РНИОИ МЗ РФ в 2014–2015 гг. Исследование было одобрено этическим комитетом ФГБУ РНИОИ; в каждом конкретном случае было получено информированное согласие больного на включение его в данное исследование, в том числе, на биопсию почки.

Продолжительность тепловой ишемии почки в процессе проведения операции не превышала 20 мин. Во время проведения лапароскопической резекции почки с использованием тепловой ишемии, до остановки кровоснабжения в резецируемой почке с помощью пистолета Pro Mag Ultra иглой 16 G выполняли пункционную биопсию среднего сегмента резецируемой почки, забирая столбик ткани интактной паренхимы. Пункционную биопсию повторяли на 10-й минуте ишемии и через 20 мин после восстановления кровотока в почке. Гемостаз осуществляли при помощи электрокоагуляции, в случае необходимости накладывался гемостатический шов. Образцы для транспортировки в лабораторию и хранения мгновенно замораживали в жидком азоте без использования крио-/транспортных РНК-сред. Максимальное время от взятия образца до его заморозки в жидком азоте составляло не более 20 с.

Фрагменты ткани измельчали и растирали в фарфоровых ступках в лизирующем растворе, содержащем 4 М гуанидин тиоцианат, 25 мМ цитрат натрия, 0,5% саркозил и 0,1 М 2-меркаптоэтанол. Дальнейшее выделение РНК из тканей проводили по методу P. Chomczynski и N. Sacchi [12]. Полученные образцы суммарной РНК обрабатывали препаратами ДНК-азы. Синтез кДНК проводили с использованием коммерческих наборов «Reverta-L» («Интерлабсервис», Россия).

Методом RT-qPCR определяли величины относительной экспрессии 13 генетических локу-

сов: *MDM2*, *BAX*, *CASP7*, *CASP3*, *CASP8*, *CASP9*, *BCL2*, *CASP8/FADD (CFLAR)*, *p53*, *APAF1*, *AIFM1*, *ICAD*, *XIAP*. В качестве референсного использовали ген *ACTB*. Дизайн специфичных олигонуклеотидных праймеров (таблица) осуществлялся нами с использованием референсных последовательностей NCBI GenBank и программы Primer-BLAST на основе следующих принципов: область отжига олигонуклеотидных праймеров должна быть в диапазоне 58–63 °C; GC-состав в диапазоне 40–60%; в последовательности праймера должны отсутствовать стабильные вторичные структуры – шпильки и димеры, e-value последовательности праймера должно стремиться к нулю и быть не больше 0,05, а query coverage (покрытие целевой последовательности) 100% (для версии BLASTN 2.3.1+), температуры отжига праймеров (forward и reverse) не должны различаться друг от друга более чем на 0,5°. При подборе праймеров учитывался сплайсинг мРНК (использовали опцию «Primer must span an exon-exon junction» программы Primer-BLAST): так для гена *ACTB* прямой праймер покрывает соответствующую последовательность в конце 3-го экзона, а обратный праймер – последовательность в начале 4-го экзона.

Анализируемые последовательности гене-

тических локусов амплифицировали в 25 мкл ПЦР-смеси, содержащей 12 нг кДНК, 0,25мМ dNTPs, 2,5 мМ MgCl₂, 1х-ый ПЦР-буфер и 1 ед. акт. SynTaq ДНК-полимеразы с ингибирующими активностью фермента антителами («Синтол», Россия), краситель EVA-Green и по 400 нМ прямого и обратного праймеров для референсного гена (β -актина, *ACTB*) или гена-мишени. Количественную ПЦР-ПВ-амплификацию проводили на термоциклере «Bio-Rad CFX96» («Bio-Rad», USA) по следующей программе: первичная денатурация: $t=95^{\circ}\text{C}$ в течение 3 мин 40 циклов: $t=95^{\circ}\text{C}$ в течение 10 с, $t=58^{\circ}\text{C}$ в течение 30 с, $t=72^{\circ}\text{C}$ в течение 30 с. Относительную экспрессию генетического локуса (RE) рассчитывали по формуле $RE = 2^{-\Delta\Delta C_t}$ [13, 14]. Нормализацию проводили по референсному гену *ACTB* и экспрессии генов в образцах пункционной биопсии, отобранных у этих же пациентов до остановки кровоснабжения, последовательно по схеме, приведенной ниже:

1. Нормализация по референсному гену: $DC(t) = C(t)_{\text{target}} - C(t)_{\text{ACTB}}$.

2. Расчёт медианы $DC(t)$ по каждому гену контрольной (образцы пункционной биопсии до остановки кровоснабжения) и опытной (через 10 мин после ишемии и 20 мин после реперфузии) групп.

Таблица

Характеристика используемых в исследовании праймеров

Наименование праймеров	№ NCBI GenBank	Последовательность	T отжига, °C
<i>ACTB (reference)</i>	NM_001101.3	Прямой: AAC CGC GAG AAG ATG ACC C Обратный: AGC ACA GCC TGG ATA GCA AC	60 60
<i>MDM2</i>	NM_001145339.2	Прямой: TAG GAG ATT TGT TTG GCG TGC Обратный: CCT GCT GAT TGA CTA CTA CCA A	60 60
<i>BAX</i>	NM_001291428.1	Прямой: GGG ACG AAC TGG ACA GTA ACA Обратный: GCT GCC ACT CGG AAA AAG AC	61 60
<i>BCL2</i>	NM_000633.2	Прямой: GGA TCC AGG ATA ACG GAG GC Обратный: GAA ATC AAA CAG AGG CCG CA	63 58
<i>p53</i>	NM_000546.5	Прямой: TTG GAA CTC AAG GAT GCC CA Обратный: CGG GAG GTA GAC TGA CCC T	58 62
<i>CASP3</i>	NM_004346.3	Прямой: CTG GAA TAT CCC TGG ACA ACA GT Обратный: TCG ACA TCT GTA CCA GAC CGA	63 61
<i>CASP8</i>	NM_001228.4	Прямой: CTG AAG CAA ACA GCC AGT GC Обратный: GAC CTC AAT TCT GAT CTG CTC AC	60 63
<i>CASP9</i>	NM_032996.3	Прямой: TGA GAC CCT GGA CGA CAT CT Обратный: TCC CTT TCA CCG AAA CAG CA	60 58
<i>CASP7</i>	NM_033338.5	Прямой: AAG CTG ACT TCC TCT TCG CC Обратный: TCC AGG TCT TTT CCG TGC TC	60 60
<i>CFLAR</i>	NM_003879.5	Прямой: GCC GAG GCA AGA TAA GCA AG Обратный: AAT CCA GTT GAT CTG GGG CAA	60 60
<i>AIFM1</i>	NM_001130847.3	Прямой: TCA GGG ACA AAG TGG TCG TG Обратный: ATC TTC ATG CTG CTC ACC GT	60 58
<i>APAF1</i>	NM_001160.2	Прямой: ACC TCT GCT GAC AAG ACT GC Обратный: GTT GTG GCC CCT CAA TTC AT	60 58
<i>XIAP</i>	NM_001167.3	Прямой: ACT GAG AAA ACA CCA TCA CTA ACT Обратный: TGT CCT TGA AAC TGA ACC CCA	60 60
<i>ICAD</i>	NM_213566.1	Прямой: TCT GTC CAG CAT CAT CCT CC Обратный: GGT GGC ACA ACT CTG ACG TA	60 60

3. Нормализация по контрольной группе:

$$\text{ДДС}(t) = \text{ДС}(t)_{\text{Медиана опытной группы}} - \text{ДС}(t)_{\text{Медиана контрольной группы}}$$

4. Окончательный результат (кратное различие (Fold difference): $2^{-\text{ДДС}(t)}$.

Статистический анализ результатов выполняли с использованием пакета прикладных статистических программ «Microsoft Excel 2013» («Microsoft Corporation», США) и STATISTICA 8.0 (StatSoft Inc., США). Результаты представлены в виде среднего арифметического $\pm$ ошибка средней. Статистическую значимость различий двух средних определяли с помощью непараметрического критерия Вилкоксона для связанных выборок; частот – χ^2 -критерия Пирсона. Нулевую статистическую гипотезу об отсутствии различий и связей отвергали при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

На 10-й минуте проведения тепловой ишемии транскриптомный профиль исследованных нами генов *MDM2*, *BAX*, *CASP3*, *CASP8*, *CASP9*, *BCL2*, *CASP8/FADD (CFLAR)*, *p53*, *APAF1*, *AIFM1* и *XIAP* достоверно не отличался от аналогичных показателей экспрессии этих же генетических локусов до

проведения ишемии (контроль), и только экспрессия генов *CASP7* и *ICAD* статистически достоверно ($p < 0,05$) снижалась на 40 и 10% соответственно по отношению к показателям контроля (рис. 1).

Через 20 мин после восстановления кровотока (реперфузии) наблюдалось статистически достоверное ($p < 0,05$) увеличение экспрессии генов в тканях почки по сравнению с состоянием до проведения тепловой ишемии (рис. 2) как проапоптозных генов – *BAX* на 30%, *CASP3* и 7 на 30%, *p53* на 60% и *APAF1* на 50%, так и антиапоптозных генов *XIAP* на 30%, *MDM2* на 30% и *BCL2* на 40%.

Через 20 мин после реперфузии почки относительно состояния на 10-й минуте ишемии наблюдалось статистически достоверное ($p < 0,05$) увеличение экспрессии следующих генов *MDM2*, *CASP7*, *CASP3*, *CASP8*, *CASP9*, *BCL2*, *p53*, *APAF1*, *AIFM1*, *ICAD* и *XIAP* на 40, 110, 80, 40, 150, 80, 60, 80, 200, 20% и 50% соответственно (рис. 3).

При оценке соотношения экспрессии пар про- и антиапоптозных генов *p53/MDM2* и *BAX/BCL2* на 10-й минуте ишемии и через 20 мин после восстановления кровотока (рис. 4) обнаружены изменения в балансе экспрессии этих генов. На 10-й минуте тепловой ишемии почки соотноше-

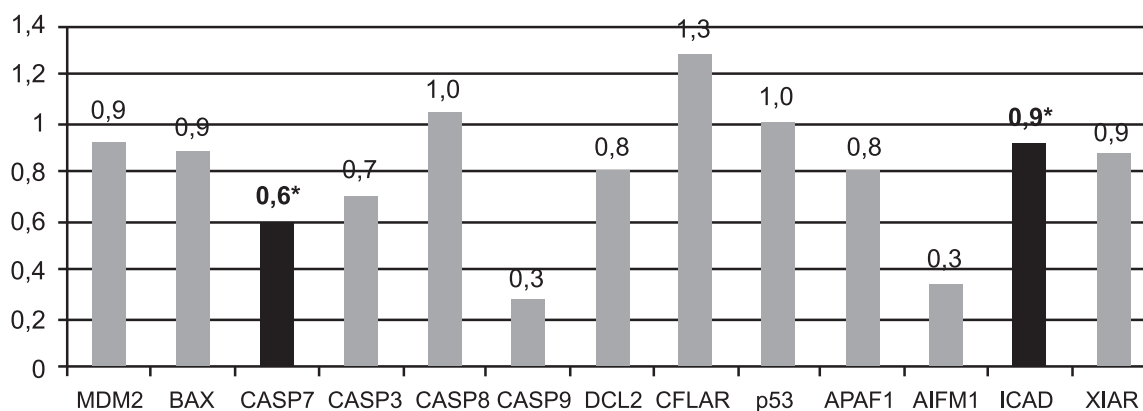


Рис. 1. Изменение экспрессии генов на 10-й минуте ишемии почки относительно состояния до ишемии. *Отмечены локусы, изменения в которых были статистически достоверны для $p < 0,05$.

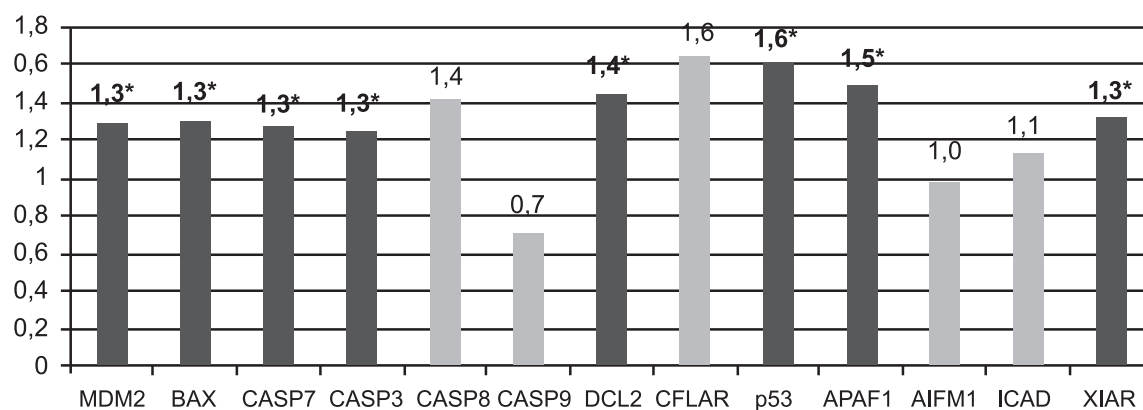


Рис. 2. Изменение относительной экспрессии генов через 20 мин после реперфузии почки относительно состояния до ишемии. *Отмечены локусы, изменения в которых были статистически достоверны для $p < 0,05$.

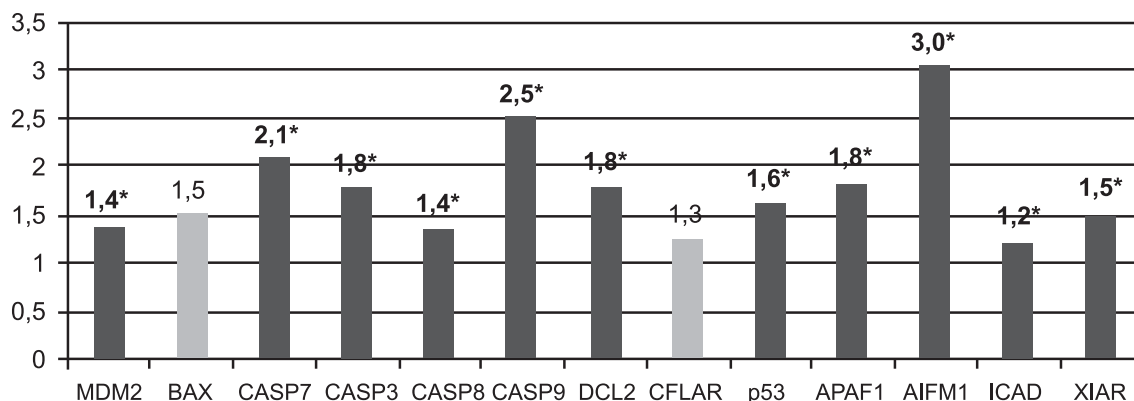


Рис. 3. Изменение относительной экспрессии генов через 20 мин после реперфузии почки относительно состояния на 10 минуте ишемии. *Отмечены локусы, изменения в которых были статистически достоверны для $p < 0,05$.

ние $p53/MDM2$ на 8% ($p < 0,05$) выше, чем до ишемии, что связано со снижением экспрессии $MDM2$ в этой временной точке относительно состояния до ишемии на 8%; а соотношение $BAX/BCL2$ на 10% ($p < 0,05$) выше, чем до ишемии, что связано с изменением экспрессии обоих генов. На стадии реперфузии соотношение $p53/MDM2$ на 25% ($p < 0,05$) выше, чем до ишемии, что обусловлено более значительным увеличением экспрессии гена $p53$, чем $MDM2$; а соотношение экспрессии генов $BAX/BCL2$ на 10% ($p < 0,05$) ниже, чем до ишемии,

что обусловлено более значительным увеличением экспрессии гена $BCL2$, чем гена BAX .

ОБСУЖДЕНИЕ

Отсутствие статистически достоверных изменений экспрессии большинства как про-, так и антиапоптозных кластеров генов во время проведения тепловой ишемии почки свидетельствует о том, что прекращение снабжения почки на 10 мин не создает необходимых условий для изменения транскрипционной активности исследованных генов, вовлеченных в регуляцию механизмов внутреннего и/или внешнего рецепторного путей апоптоза. Также нами не исключается возможность того, что для реализации каких-либо изменений необходим более длительный интервал времени (латентный период). Статистически значимое снижение экспрессии в данном временном диапазоне было отмечено для одной из эффекторных каспаз – каспазы-7, что можно охарактеризовать как ингибирование апоптоза, а также для антиапоптозного гена $ICAD$, участвующего в предотвращении фрагментации ДНК и конденсации хроматина.

Через 20 мин после восстановления кровотока (реперфузии), по сравнению с состоянием до проведения ишемии, наблюдается множественная активация транскрипции исследованных генетических локусов (см. рис. 2). Статистически значимо через 20 мин после реперфузии почки наблюдалась активация транскрипции генов, продукты которых вовлечены в регуляцию $p53$ -зависимого пути апоптоза ($MDM2$ и $p53$), митохондриального пути апоптоза (продукт гена BAX образует олигомерные поры в митохондриальной мембране, что приводит к высвобождению цитохрома C , продукт гена $APAF1$, связываясь с цитохромом C и dATP, формирует апаптосому) и эффекторную часть каспазного каскада (гены эффекторной каспазы-3 и -7, $CASP3$ и 7). Также наблюдалось статистически

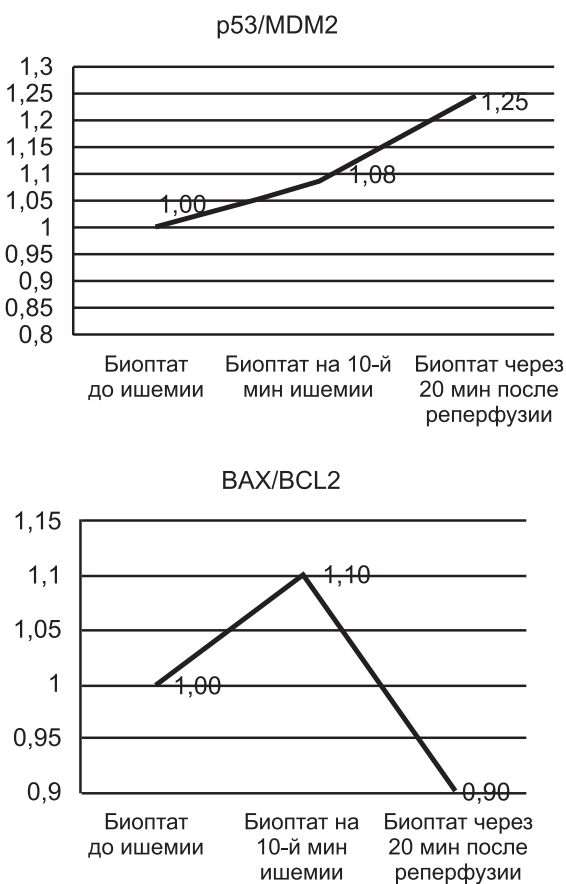


Рис. 4. Соотношение экспрессии пар про-/антиапоптозных генов $p53/MDM2$ и $BAX/BCL2$ до ишемии, на 10-й минуте ишемии и через 20 мин после восстановления кровотока в почке.

достоверное увеличение экспрессии на 30% гена *XIAP*, основной функцией которого является ингибирование процесса апоптоза в клетках [15]. *XIAP* связывает и ингибирует каспазы-3, -7 и -9, таким образом, блокируя как внешний (рецепторный), так и внутренний (митохондриальный) пути апоптоза [16].

Пермеабилзация митохондриальной мембраны регулируется белками семейства *BCL2* [17]. Встраивание в мембрану митохондрий белков *BAX* приводит к образованию пороподобных структур, а активация и функционирование *BAX* может блокироваться антиапоптотическим белком *BCL-2* [18]. В нашем эксперименте через 20 мин после реперфузии почки в её тканях обнаружено статистически достоверное увеличение экспрессии гена *BCL2* (превышающее увеличение экспрессии гена *BAX*), результатом чего может быть ингибирование митохондриального пути апоптоза.

p53 относится к генам-онкосупрессорам, но одной из важных функций продукта этого гена (белка *p53*) является активация белков репарации ДНК при её повреждении [19]. Существенное и статистически достоверное увеличение экспрессии этого белка в почечной ткани на этапе реперфузии может свидетельствовать об усилении процессов образования АФК и повреждении ДНК. С другой стороны – увеличение в почечной ткани пациентов экспрессии гена *p53* может стимулировать экспрессию гена *MDM2* [20]. Продукт гена *MDM2* в свою очередь блокирует действие *p53*, связываясь с ним, убиквитинилирует его для последующей деградации протеасомой. Всё это в совокупности с активацией экспрессии гена *XIAP* и *BCL2*, вероятно, препятствует развитию апоптотических процессов в данном временном интервале.

При сравнении транскриптомных характеристик исследуемых генов на 10-й минуте ишемии и через 20 мин после реперфузии наблюдаются более значительные отличия, чем при сравнении с состоянием до ишемии. Достоверно увеличивается экспрессия всех генов, за исключением *BAX* и *CFLAR*. Следует отметить значительное повышение экспрессии генов *CASP8*, *CASP9* и *AIFM1* (см. рис. 3) и их важную роль в развитии апоптоза. Каспаза-8 – классическая иницирующая каспаза, участвующая в передаче сигнала от рецепторов апоптоза *Fas*, *TNF-R1* и *DR1-5* связывается с белком *FADD* и иницирует протеолитический каскад [21]. Каспаза-9 активирует каспазу-3, которая в свою очередь расщепляет прокаспазу-9, таким образом создается цикл амплификации апоп-

тозного сигнала, при этом активация каспазы-9 сопровождается высвобождением модуля *CARD*, повышающего экспрессию антиапоптотических генов [22]. В результате индукции апоптоза белок *AIFM1* перемещается в ядро, где он вызывает конденсацию и фрагментацию хромосом; кроме того, он индуцирует высвобождение митохондриями апоптогенного фактора цитохрома *C* [23].

При анализе соотношения экспрессии генов *p53/MDM2* и *BAX/BCL2* (см. рис. 4) необходимо учитывать тот факт, что экспрессия генов *MDM2* и *BCL2* значительно превышает экспрессию генов *p53* и *BAX* на 48 и 71% (при сравнении относительно гена *ACTB*) соответственно. Однако обнаруженные изменения соотношений экспрессии отражают состояние баланса про/антиапоптотических систем в клетках почек, подвергнутых ишемии/реперфузии. При этом наибольшее отклонение от состояния до ишемии характерно для системы *p53/MDM2* через 20 мин после реперфузии. Это может объясняться накоплением повреждений в ДНК активными формами кислорода на стадии реперфузии, что вызывает повышение экспрессии гена *p53* для активации репарационных процессов. Соотношение экспрессии генов *BAX/BCL2* относительно состояния до ишемии изменяется менее значительно, наибольшее отличие в балансе *BAX/BCL2* наблюдается между 10-й минутой ишемии и через 20 мин после реперфузии.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В рамках проведенного нами исследования установлено, что ишемия и реперфузия оказывают разноплановый характер воздействия на уровень относительной экспрессии апоптоз-регулирующих генетических локусов. В обоих случаях (ишемия и реперфузия) наблюдается почти синхронное угнетение (при ишемии) или активация (реперфузия) транскрипционной активности про-апоптотических и антиапоптотических генов. Это состояние сохраняющегося паттерна транскрипционной активности при различной модальности её направленности, вероятно, является характерным для состояния почечной ткани в ранний период после ишемии и восстановления в ней кровотока. Вероятность развития апоптоза по «митохондриальному пути» и по *p53*-индуцированному сигнальному пути является максимальным на 20-й минуте реперфузии. Какой именно из этих механизмов реализуется, будет зависеть от индивидуальных паттернов транскрипционной активности исследованных генов у каждого пациента.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Матвеев ВБ, Перлин ДВ, Фигурин КМ, Волкова МИ. Органосохраняющее лечение рака почки. *Практ онкол* 2005; (3):162-166 [Matveev VB, Perlin DV, Figurin KM, Volkova MI. Organosohranyayuschee lechenie raka pochki. *Prakticheskaya onkologiya* 2005; (3):162-166]
2. Смирнов АВ, Каюков ИГ, Добронравов ВА, Румянцев АШ. Острое повреждение почек: концептуальные проблемы. *Нефрология* 2014;18(2):8-24 [Smirnov AV, Kaiukov IG, Dobronravov VA, Rumyantsev ASH. Ostroe povrezhdenie почек: kontseptualnye problemy. *Nefrologiya* 2014;18(2):8-24]
3. Liano F, Pascual J. Madrid acute renal failure study group. Epidemiology of acute renal failure: A prospective, multicenter, community-based study. *Kidney Int* 1996; (50): 811-818
4. Sheridan AM, Bonventre JV. Cell biology and molecular mechanisms of injury in ischemic acute renal failure. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2000; (9): 327-434
5. Zhang Y, Fu Z, Zhong Z et al. Hypothermic Machine Perfusion Decreases Renal Cell Apoptosis During Ischemia/Reperfusion Injury via the Ezrin/AKT Pathway. *Artificial Organs* 2015 doi: 10.1111/aor.12534
6. Burns AT, Davies DR, McLaren AJ et al: Apoptosis in ischemia/reperfusion injury of human renal allografts. *Transplantation* 1998;(66): 872-876
7. Becker F. Assessing the impact of ischemia time during partial nephrectomy. *European Urology* 2009; (56): 625-635
8. Tompson RH, Lane BR, Lohse CM et al: Renal function after partial nephrectomy: effect of warm ischemia relative to quantity and quality of preserved kidney. *Urology* 2012; 79(2): 356-360
9. Мосоян МС. Открытая, лапароскопическая и робот-ассистированная нефрэктомия при локализованном раке почки: что предпочесть? *Нефрология* 2014;18(6):76-81 [Mosoyan MS. Otkrytaia, laparoskopicheskai i robot-assistirovannai nefrektomiia pri lokalizovannom rake pochki: chto predpochest? *Nefrologia* 2014;18(6):76-81]
10. Sims NR, Muyderman H. Mitochondria, oxidative metabolism and cell death in stroke. *Biochimica et Biophysica Acta* 2010; 1802 (1): 80-91
11. Eckardt K-U, Bernhardt WW, Weidemann A et al. Role of hypoxia in the pathogenesis of renal disease. *Kidney Int* 2005; 68:46-51
12. Chomczynski P, Sacchi N. The single-step method of RNA isolation by acid guanidinium thiocyanate-phenol-chloroform extraction: twenty-something years on. *Nature Protocols* 2006; 2: 581-585
13. Schmittgen TD, Livak KJ. Analyzing real-time PCR data by the comparative CT method. *Nature Protocols* 2008; 3: 1101-1108
14. Коган МИ, Чибичян МБ, Водолажский ДИ. Изменение экспрессии генетических локусов в мононуклеарной фракции периферической крови больных раком предстательной железы. *Клин онкол* 2012; 5: 59-60 [Kogan MI, Chibichyan MB, Vodolazhskii DI. Izmenenie ekspressii geneticheskikh lokusov v mononuklearnoi fraktsii perifericheskoi krovi bol'nih rakom predstatel'noi zhelezi. *Klinicheskaya onkologiya* 2012; 5: 59-60]
15. Irmiler M, Thome M, Hahne M et al. Inhibition of death receptor signals by cellular FLIP. *Nature* 1997; 388(6638):190-195
16. Liston P, Roy N, Tamai K et al. Suppression of apoptosis in mammalian cells by NAIP and a related family of IAP genes. *Nature* 1996; 379 (6563): 349-353
17. Deveraux QL, Reed JC. IAP family proteins – suppressors of apoptosis. *Genes Dev* 1999; 13 (3): 239-252
18. Marzo I, Brenner C, Zamzani N. Bax and adenine nucleotide translocator cooperate in the mitochondrial control of apoptosis. *Science* 1998; 281: 2027-2031
19. Schendel SL, Azimov R, Pawlowski K. Ion channel activity of the BH3 only Bcl2 family member, BID. *J Biol Chem* 1999; 274: 21932-21936
20. Lakin ND, Stephen PJ. Regulation of p53 in response to DNA damage. *Oncogene* 1999; 18(53): 7644-7655
21. Read AP, Strachan T. *Human molecular genetics*, 2nd ed. New York: Wiley, 1999
22. Мартынова ЕА. Регуляция активности каспаз в апоптозе. *Биоорганическая химия* 2003; 29(5): 518-543. [Martynova EA. Regulaciia aktivnosti kaspaz v apoptoze. *Bioorganicheskaja himija* 2003; 29(5): 518-543]
23. Ferreira P, Villanueva R, Martínez-Júlvez M et al. Structural insights into the coenzyme mediated monomer-dimer transition of the pro-apoptotic apoptosis inducing factor. *Biochemistry* 2014; 53 (25): 4204-4215

Сведения об авторах:

Денис Сергеевич Кутилин, с.н.с., к.б.н.

Россия, 344037, г. Ростов-на-Дону, ул. 14-я линия, д. 63. Ростовский научно-исследовательский онкологический институт. Тел.: +7-951-538-50-39, e-mail: k.denees@yandex.ru

Denis S. Kutilin PhD

Affiliations: Russia, 344037, g. Rostov-na-Donu, ul. 14 liniia, 63 Rostov research institute of oncology. Tel.: +7-951-538-50-39

Сергей Николаевич Димитриади, с.н.с., врач-уролог, д.м.н.

Россия, 344037, г. Ростов-на-Дону, ул. 14-я линия, д. 63. Ростовский научно-исследовательский онкологический институт. Тел.: +7-928-279-17-90, e-mail: dimitriadi@yandex.ru

Senior research scientist Sergey N. Dimitriadi MD, PhD, DMedSci

Affiliations: Russia, 344037, g. Rostov-na-Donu, ul. 14 liniia, 63 Rostov research institute of oncology. Tel.: +7-928-279-17-90

Дмитрий Игоревич Водолажский, к.б.н.

Россия, 344037, г. Ростов-на-Дону, ул. 14-я линия, д. 63. Ростовский научно-исследовательский онкологический институт, руководитель лаборатории молекулярной онкологии. Тел.: +7-989-611-09-10, e-mail: dvodolazhsky@gmail.com

Dmitrii I. Vodolazhsky, PhD

Affiliations: Russia, 344037, g. Rostov-na-Donu, ul. 14 liniia, 63 Rostov research institute of oncology, laboratory of molecular Oncology, chief. Tel.: +7-989-611-09-10, e-mail: dvodolazhsky@gmail.com

Елена Михайловна Франциянц, д.б.н.

Россия, 344037, г. Ростов-на-Дону, ул. 14-я линия, д. 63. Ростовский научно-исследовательский онкологический институт, руководитель лаборатории изучения патогенеза злокачественных опухолей. Тел.: +7-918-535-43-88, e-mail: super.gormon@yandex.ru

Helena M. Frantcyantc PhD, DBiolSci

Affiliations: Russia, 344037, g. Rostov-na-Donu, ul. 14 liniia, 63 Rostov research institute of oncology, laboratory study of the pathogenesis of malignant tumors, chief

Проф. Олег Иванович Кит, д.м.н.

Россия, 344037, г. Ростов-на-Дону, ул. 14-я линия, д. 63. Ростовский научно-исследовательский онкологический институт, директор. Тел.: +7 (863) 300-30-05, e-mail: onko-sekretar@mail.ru

Prof. Oleg I. Kit MD, PhD, DMedSci

Affiliations: Russia, 344037, g. Rostov-na-Donu, ul. 14 liniia, 63 Rostov research institute of oncology, director, Tel.: +7 (863) 300-30-05, e-mail: onko-sekretar@mail.ru

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Поступила в редакцию: 20.06.2016 г.

Принята в печать: 05.12.2016 г.

© И.М.Холименко, А.И.Конопля, О.И.Братчиков, Н.А.Быстрова, М.Ю.Маврин, М.Н.Шатохин, 2017
УДК 616.61-002.3-036.11 : 612.015.32

*И.М. Холименко¹, А.И. Конопля², О.И. Братчиков¹, Н.А. Быстрова²,
М.Ю. Маврин⁴, М.Н. Шатохин³*

ОКСИДАНТНЫЙ СТРЕСС ПРИ ОСТРОМ СЕРОЗНОМ И ГНОЙНОМ ПИЕЛОНЕФРИТЕ

¹Кафедра урологии, ²кафедра биохимии Курского государственного медицинского университета, ³кафедра эндоскопической урологии Российской медицинской академии последипломного образования, Москва; ⁴Научный клинический центр открытого акционерного общества «Российские железные дороги», Москва, Россия

*I.M. Kholimenko¹, A.I. Konoplya², O.I. Bratchikov¹, N.A. Bystrova²,
M.Y. Mavrin⁴, M.N. Shatokhin³*

OXIDATIVE STRESS IN ACUTE SEROUS AND PURULENT PYELONEPHRITIS

¹Department of Urology, ²Department of Biochemistry, Kursk State Medical University, ³Department of endoscopic urology, Russian Medical Academy of Postgraduate Education, Moscow; ⁴Scientific Clinical Centre Joint-Stock Company «Russian Railways», Moscow, Russia

РЕФЕРАТ

ЦЕЛЬ: изучить состояние про- и антиоксидантной системы на системном и локальном уровне при остром серозном и гнойном пиелонефрите (ОСП, ОГП). **ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ.** Изучен оксидантный статус 62 пациентов с ОСП и ОГП в стадии ремиссии, рандомизированных по возрасту, полу, минимальному количеству сопутствующих заболеваний. **РЕЗУЛЬТАТЫ.** Установлено, что при ОСП, в большей степени при ОГП, на системном (плазма крови, эритроциты) и локальном уровнях (моча) повышается концентрация стабильных метаболитов оксида азота, продуктов перекисного окисления липидов (ацилгидроперекисей, малонового диальдегида) и снижается активность антиоксидантной системы (супероксиддисмутаза, каталаза в плазме крови, моче и эритроцитах). После комплексного лечения изученные показатели при ОСП могут полностью нормализоваться, а при ОГП подвергаются лишь минимальной коррекции. **ЗАКЛЮЧЕНИЕ.** Полученные результаты раскрывают изменения оксидантного статуса, происходящие при ОСП и ОГП, а также подтверждают необходимость включения в комплексное лечение данной патологии препаратов с антиоксидантным и цитопротекторным действием.

Ключевые слова: острый серозный пиелонефрит, острый гнойный пиелонефрит, оксидантный стресс.

ABSTRACT

THE AIM: To study the state of the pro- and antioxidant system at the systemic and local level in acute serous and purulent pyelonephritis (ASP, APP). **PATIENTS AND METHODS.** Oxidative status was studied in 62 patients with ASP and APP, randomized by age, sex, the minimum number of co-morbidities in remission. **RESULTS.** It was found that the ASP, to a greater extent with the APP on the system (blood plasma, red blood cells) and local level (urine) increases the concentration of stable metabolites of nitric oxide, increases the content of lipid peroxidation products (alkyl hydroperoxides, malonic dialdehyde) and decreases the activity of the antioxidant system (superoxide dismutase levels, catalase, in plasma, urine and erythrocytes). After the comprehensive treatment of the studied indices at ASP are corrected or normalized, and at APP are subject to a minimum correction. **CONCLUSION.** The results reveal changes of oxidative status occurring in acute serous and purulent pyelonephritis, and also confirm the need for the comprehensive treatment of this disease using drugs with antioxidant and cytoprotective effects.

Key words: acute serous pyelonephritis, acute purulent pyelonephritis, oxidative stress.

ВВЕДЕНИЕ

К наиболее распространенным заболеваниям, встречающимся в практике врачей различных специальностей как на амбулаторном, так и на госпитальном этапах, относят инфекции мочевыводящих путей. Частота встречаемости острого пиелонефрита в России составляет 100 больных на 100 000 человек, у женщин наблюдается в 4–5 раз чаще, чем у мужчин, имеет стойкую тенденцию к

росту заболеваемости, частоты обострений, хронизации процесса, инвалидизации и смертности [1, 2].

Реализация защитных функций врожденного иммунитета при остром пиелонефрите происходит в рамках воспалительной реакции, инициирующейся локально (тучными клетками, макрофагами и т.д.) в ответ на воздействие патогенных бактерий. Развивающиеся процессы, в первую очередь, направлены на изменение местного кровотока и привлечение лейкоцитов из крови в очаг воспаления. Движение клеток осуществляется

Конопля А.И. 305041, г. Курск, ул. К. Маркса, д. 3Б. Курский государственный медицинский университет, кафедра биохимии. Тел.: 8(910) 317-87-88; e-mail: konoplya51@mail.ru

благодаря их взаимодействию с молекулами адгезии, хемокинами и активации ряда рецепторов. Нейтрофилы обеспечивают первую линию защиты от антигенов различной природы при реализации их основной фагоцитарной функции, которая состоит в создании оптимальных условий для киллинга и цитолиза патогенов. Эффективность фагоцитоза обусловлена не столько поглощением патогена, сколько его разрушением внутри клетки. Киллинг происходит в фаголизосомах фагоцитов, где содержатся факторы, разрушающие микроорганизмы: активные формы кислорода, азотистые метаболиты, кислород- и оксид азота-независимые факторы [3, 4]. При их избыточном выделении и накоплении на местном и системном уровнях, а также при нарушении равновесия между оксидантами и факторами антиоксидантной защиты возникает оксидантный стресс, которому, наряду с иммунными нарушениями в патогенезе заболеваний мочевыводящей системы, придают большое значение [5, 6].

Анализ литературы последних лет свидетельствует об увеличении частоты и атипичного течения пиелонефрита. Это обусловлено возросшей вирулентностью микроорганизмов, изменением характера течения инфекционного процесса в почке вследствие иммунных и оксидантных реакций. Острый инфекционно-воспалительный процесс может заканчиваться выздоровлением, однако, до 40% случаев трансформируются в хроническую форму заболевания [2, 7].

Несмотря на то, что основные механизмы мембранодестабилизации, приводящие к хронизации и прогрессированию пиелонефрита, известны, ряд из них требуют уточнения и переосмысления. Характер лечения больных с острым пиелонефритом определяется патогенезом и особенностями клинического течения заболевания. При первичном серозном пиелонефрите показано консервативное лечение, при вторичном серозном и гнойном пиелонефрите, помимо антибактериальной, противовоспалительной и дезинтоксикационной терапии, показано хирургическое лечение [1, 8, 9]. Кроме того, в зависимости от формы заболевания необходимо решение вопросов о применении в комплексном лечении острого пиелонефрита препаратов с антиоксидантными, цитопротекторными и иммуномодулирующими эффектами. Дополнительно показатели оксидативного стресса и антиоксидантной защиты могут служить информативными тестами для оценки тяжести заболевания, его прогноза, эффективности лечения и проведения профилактических мероприятий.

Целью исследования стало изучение состояния про- и антиоксидантной систем на системном и локальном уровне при остром серозном (ОСП) и гнойном (ОГП) пиелонефрите.

ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

Под наблюдением находились пациенты с диагнозом острый пиелонефрит, проходившие стационарное лечение в период 2014–2015 гг. в урологическом отделении ОБУЗ ГБ СМП г. Курска и урологическом центре НУЗ «Научный клинический центр ОАО «РЖД» (Москва). Всем больным проводили комплексное обследование в соответствии с клиническим стандартами.

В исследование были включены 62 пациента (56 женщин и 6 мужчин в возрасте $41,5 \pm 3,9$ года) с верифицированным диагнозом ОСП или ОГП. Критериями включения в исследование были: вовлечение в процесс одной почки, переносимость использованных фармакологических препаратов и нефармакологических методов воздействия, письменное согласие на участие в проводимых исследованиях. Критериями исключения были: двусторонний процесс, наличие специфических инфекций, передаваемых половым путем, инфравезикальной обструкции, соматической патологии в фазе обострения, аллергических реакций на проводимое лечение.

Больные с ОСП (1-я группа) получали консервативную терапию: комбинированную антибактериальную (цефалоспорины, аминогликозиды, фторхинолоны) внутривенно, инфузионно-дезинтоксикационную, противовоспалительную. Кроме этого, назначали дезагреганты и антикоагулянты. Пациентам с ОГП (2-я группа) выполняли оперативное пособие на пораженной почке с целью ее дренирования, включающее в себя чрескожную нефростомию (66% больных) или открытую нефростомию (34% больных) с иссечением гнойных элементов. После дренирования назначали стандартную антибактериальную (меропенем инфузионно), инфузионно-дезинтоксикационную, противовоспалительную терапию. По показаниям применяли также дезагреганты, антикоагулянты и витамины.

Забор крови и мочи производили до начала комплексного лечения и перед выпиской на 10–11-е сутки после начала лечения. Эритроциты получали из 5 мл гепаринизированной крови по методу E. Beutler. Интенсивность процессов перекисного окисления липидов (ПОЛ) оценивали общепринятыми методами по содержанию в плазме крови, утренней порции мочи и эритроцитах продуктов

деградации полиненасыщенных жирных кислот – производных тиобарбитуровой кислоты – малонового диальдегида (МДА) и ацилгидроперекиси (АГП). Для оценки состояния антиоксидантной системы определяли активность супероксиддисмутазы (СОД), каталазы методом прямого/конкурентного твердофазного иммуноферментного анализа с применением готовых коммерческих наборов. Общую антиокислительную активность (ОАА) определяли методом, основанным на степени ингибирования аскорбат- и ферроиндуцированного окисления твина-80 до МДА. Уровень неоптерина выявляли методом твердофазного иммуноферментного анализа с помощью набора компании «IBL», а общий оксид азота с использованием двух аналитических операций: измерение эндогенного нитрита и превращение нитрата в нитрит с использованием нитрит-редуктазы с последующим измерением общего нитрита по абсорбции азокрасителя в реакции Грисса при длине волны 540 нм с применением коммерческого набора для твердофазного ИФА фирмы «R&D» (Великобритания). Содержание С-реактивного белка (СРБ) в плазме крови определяли методом твердофазного иммуноферментного анализа с детекцией продуктов реакции в диапазоне длин волн 405–630 нм с использованием коммерческих наборов.

Фагоцитарную активность полиморфноядерных лейкоцитов в крови после их выделения из крови на градиенте плотности фиколюрографа ($d=1,077$), оценивали по общепринятой методике, определяя фагоцитарный индекс (ФИ), фагоцитарное число (ФЧ) и индекс активности фагоцитоза (ИАФ). Активность кислород-зависимых систем нейтрофилов оценивали спектрофотометрически при помощи спектрофотометра PD 303 S Apel (Япония) по реакции восстановления нитросинего тетразолия (НСТ-тест), спонтанного и стимулированного зимозаном (НСТ-сп., НСТ-ст.), индексу стимуляции (ИСН) и функциональному резерву нейтрофилов (ФРН).

Группа контроля включала 15 здоровых доноров добровольцев того же возраста.

Статистический анализ результатов выполняли с использованием пакета прикладных статистических программ Microsoft Excel 2003 («Microsoft Corporation», США). Результаты представлены в виде среднего арифметического $\pm$ ошибка средней. Для сравнения количественных данных использовали U-тест Манна–Уитни. Оценку силы взаимосвязи между количественными признаками проводили с помощью коэффициента корреляции (r)

Пирсона. Нулевую статистическую гипотезу об отсутствии различий и связей отвергали при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

До лечения, при ОСП и ОГП отмечались в основном однотипные изменения в стандартных лабораторных показателях (в крови – лейкоцитоз с повышением количества палочкоядерных и сегментоядерных нейтрофилов, снижение % содержания лимфоцитов, эозинопения, увеличение СОЭ, индексов лейкоцитарно-токсического и сдвига лейкоцитов, концентрации билирубина, креатинина, СРБ; в моче – лейкоцитурия, эритроцитурия, микроальбуминурия, повышение содержания эпителиальных клеток). Кроме этого, в сыворотке крови и моче пациентов с ОСП выявлено снижение концентрации цистатина, а у больных с ОГП в сыворотке повышение содержания мочевины и мочевой кислоты, а в моче – белка. Проведенное комплексное лечение способствовало нормализации или значительной коррекции всех измененных показателей как при ОСП, так и при ОГП, что не объясняет длительность периода реабилитации пациентов с данными формами острого пиелонефрита и существенным отсутствием статистически значимых показателей для их дифференцировки (табл. 1).

Если период реабилитации у пациентов с ОСП составил $8,73 \pm 0,32$ койко-дня, то у больных с ОГП – $20,33 \pm 1,76$, что практически не отличается от литературных данных. Так, при остром неосложненном пиелонефрите через 7 дней от начала лечения была достигнута эрадикация возбудителей заболевания, а к 14–16-му дню нормализовались анализы крови и мочи у всех больных, при гнойно-деструктивных формах острого пиелонефрита купирование атаки пиелонефрита и нормализация анализов происходили на $21 \pm 1,4$ -й койко-день [10, 11].

Данные стандартного лабораторного обследования подтвердили данные литературы о том, что при остром пиелонефрите или обострении хронического современные ультразвуковые и рентгеновские методы (КТ, МРТ) информативны лишь при наличии выраженной деструкции паренхимы почек (абсцессы, карбункулы) [8, 9, 12]. В нашей работе на дооперационном этапе при инструментальном обследовании выявлены карбункулы и апостемы в 60% случаев, а интраоперационно данные изменения установлены у 40% пациентов.

У пациентов с ОСП до начала лечения в плазме крови установлено увеличение концентрации продуктов ПОЛ (МДА и АГП), стабильных мета-

Таблица 1

Лабораторные показатели крови и мочи у больных с ОСП и ОГП (M±m)

Показатели		Единицы измерения	1	2	3	4	5	
			Здоровые	Больные с острым пиелонефритом				
				серозный			гнойный	
				до лечения	после лечения	до лечения	после лечения	
Кровь								
Эритроциты		10 ¹² /л	4,2±0,2	4,3±0,1	4,0±0,1	4,3±0,1	4,1±0,2	
Гемоглобин		г/л	141,4±6,3	139,7±4,1	130,3±3,6	137,2±4,4	129,9±8,4	
Цветной показатель		-	0,95±0,02	0,98±0,01	0,98±0,02	0,95±0,01	0,96±0,01	
СОЭ		мм/ч	9,3±22	21,5±3,5 ^{*1}	24,9±1,4 ^{*1}	24,3±2,8 ^{*1}	22,5±4,5 ^{*1}	
Лейкоциты		10 ⁹ /л	6,8±0,5	12,8±1,1 ^{*1}	5,8±0,4 ^{*2}	11,9±1,1 ^{*1}	6,5±0,4 ^{*4}	
Ней-трофилы	ПЯ	%	4,00,5	8,0±1,4 ^{*1}	3,0±0,5 ^{*2}	11,1±1,8 ^{*1}	4,8±0,7 ^{*4}	
		10 ⁹ /л	0,25±0,03	1,1±0,2 ^{*1}	0,2±0,03 ^{*2}	1,4±0,2 ^{*1}	0,3±0,05 ^{*4}	
	СЯ	%	56,4±2,4	73,0±1,7 ^{*1}	58,0±1,8 ^{*2}	68,1±2,4 ^{*1}	57,8±2,6 ^{*4}	
		10 ⁹ /л	3,6±0,3	9,3±0,7 ^{*1}	3,4±0,3 ^{*2}	8,3±0,9 ^{*1}	3,8±0,3 ^{*4}	
Лимфоциты		%	33,2±2,1	16,0±1,6 ^{*1}	33,0±1,7 ^{*2}	17,7±1,9 ^{*1}	28,3±2,4 ^{*4}	
		10 ⁹ /л	2,2±0,2	2,0±0,1	1,9±0,1	2,0±0,2	1,8±0,2	
Эозинофилы		%	1,9±0,06	0,3±0,06 ^{*1}	1,2±0,03 ^{*1,2}	0,3±0,05 ^{*1}	1,3±0,05 ^{*1,4,5}	
		10 ⁹ /л	0,18±0,02	0,04±0,02 ^{*1}	0,06±0,01 ^{*1}	0,02±0,01 ^{*1}	0,08±0,03 ^{*1,4}	
Моноциты		%	4,5±0,2	2,8±0,2 ^{*1}	4,9±0,5 ^{*2}	2,8±0,3 ^{*1}	5,9±0,5 ^{*1,4}	
		10 ⁹ /л	0,4±0,03	0,4±0,05	0,3±0,02 ^{*1,2}	0,4±0,03	0,5±0,08	
ЛИИ		-	1,5±0,03	5,0±0,1 ^{*1}	1,6±0,02 ^{*2}	4,5±0,2 ^{*1}	2,0±0,03 ^{*1,4}	
ИСЛ		-	1,7±0,04	5,1±0,2 ^{*1}	1,7±0,05 ^{*2}	4,5±0,3 ^{*1}	2,0±0,04 ^{*1,4}	
Общий белок		г/л	65,9±4,9	72,6±3,4	72,2±4,7	67,1±2,1	66,1±3,4	
Билирубин общий		мкмоль/л	9,1±0,9	17,0±2,8 ^{*1}	13,9±1,1 ^{*1}	14,3±1,4 ^{*1}	11,1±1,1 ^{*4}	
Билирубин непрямой		мкмоль/л	6,0±0,7	10,0±1,7 ^{*1}	8,9±1,6 ^{*1}	10,3±1,7 ^{*1}	7,1±0,7 ^{*4}	
Билирубин прямой		мкмоль/л	3,1±0,5	7,0±1,4 ^{*1}	5,0±0,6 ^{*1}	4,3±0,9 ^{*2}	4,0±0,6	
Мочевина		ммоль/л	4,1±0,4	4,2±0,3	4,8±0,5	10,5±1,9 ^{*1,2}	5,3±1,2 ^{*4}	
Мочевая кислота		мкмоль/л	220,5±14	238,8±16,1	225,1±13,5	301,5±26,7 ^{*1,2}	246,4±15,2 ^{*4}	
Креатинин		мкмоль/л	75,0±5,5	87,1±6,1 ^{*1}	76,7±5,5	111,0±20,2 ^{*1}	88,9±16,3	
Цистатин		мг/л	0,75±0,05	0,46±0,07 ^{*1}	0,68±0,06 ^{*2}	0,78±0,05 ^{*2}	0,66±0,07	
СРБ		мг/дл	2,8±0,2	4,9±0,6 ^{*1}	2,7±0,1 ^{*2}	5,6±0,7 ^{*1}	3,2±0,2 ^{*4}	
Моча								
Белок		г/л	0,03±0,01	0,02±0,01	0,04±0,02	0,16±0,05 ^{*1,2}	0,06±0,03 ^{*4}	
Удельный вес		г/л	1014,0±2	1013,9±1,6	1017,7±3,4	1013,5±2,2	1015,4±2,2	
Лейкоциты		п/зр	2,2±0,8	50,1±8,6 ^{*1}	3,5±1,0 ^{*2}	39,4±7,6 ^{*1}	9,9±2,9 ^{*1,4}	
Эритроциты		п/зр	1,4±0,6	3,1±0,7 ^{*1}	1,7±0,3 ^{*2}	10,1±1,2 ^{*1,2}	1,9±0,4 ^{*4}	
Эпителиальные клетки		п/зр	2,4±0,5	6,1±1,2 ^{*1}	3,2±0,6 ^{*2}	5,6±1,2 ^{*1}	2,6±0,4 ^{*4}	
Цистатин		мг/л	0,22±0,02	0,07±0,02 ^{*1}	0,26±0,02 ^{*2}	0,28±0,07 ^{*2}	0,23±0,01	
Микроальбумин		мг/л	16,4±1,3	58,5±4,7 ^{*1}	42,8±4,2 ^{*1}	92,8±9,3 ^{*1,2}	63,2±8,0 ^{*1,4}	

Примечание. Здесь и в табл. 2–5: звездочкой отмечены статистически значимые ($p < 0,05$) различия между показателями у больных с ОСП и ОГП; цифры рядом со звездочкой – по отношению к показателям какой группы даны эти различия.

Таблица 2

Показатели оксидантного статуса плазмы крови у больных с ОСП и ОГП (M±m)

Показатели	Единицы измерения	1	2	3	4	5
		Здоровые	Больные с острым пиелонефритом			
			серозный		гнойный	
			до лечения	после лечения	до лечения	после лечения
МДА	мкмоль/л	0,24±0,02	0,75±0,08 ^{*1}	0,74±0,04 ^{*1}	4,4±0,2 ^{*1,2}	1,3±0,09 ^{*1,4}
АГП	у.е.	0,13±0,01	0,38±0,03 ^{*1}	0,3±0,02 ^{*1,2}	1,3±0,06 ^{*1,2}	0,64±0,06 ^{*1,4}
ОАА	%	41,0±0,5	36,3±0,4 ^{*1}	40,7±0,3 ^{*2}	37,4±0,3 ^{*1}	36,3±0,4 ^{*1}
СОД	у.е.	15,7±0,4	16,6±0,5	18,3±0,5 ^{*1,2}	8,3±0,4 ^{*1,2}	16,6±0,5 ^{*4}
Каталаза	мкат/л	11,2±0,2	15,4±0,5 ^{*1}	16,3±0,5 ^{*1}	8,6±0,3 ^{*1,2}	10,7±0,7 ^{*4}
Неоптерин	нмоль/л	4,2±0,3	4,6±0,2	4,0±0,5	3,1±0,1 ^{*1,2}	3,9±0,2 ^{*4}
СМ _{NO}	мкмоль/л	0,8±0,02	1,7±0,1 ^{*1}	1,9±0,08 ^{*1}	2,4±0,05 ^{*1,2}	1,6±0,03 ^{*1,4}

болитов оксида азота и активности каталазы, снижение ОАА. Без изменения остались активность СОД и уровень неоптерина. После проведенного лечения ОАА нормализовалась, увеличилась активность СОД и снизилась концентрация МДА.

У больных с ОГП исходно, по сравнению с ОСП, выявлено дальнейшее повышение концентрации МДА, АГП и CM_{NO} , снижение ОАА, активности СОД, каталазы и содержания неоптерина. На момент окончания комплексного лечения нормализовалось содержание неоптерина, улучшилась активность ферментов антиоксидантной защиты, уровни МДА, АГП и стабильных метаболитов оксида азота (табл. 2).

В моче у больных с ОСП выявлено повышение содержания МДА, АГП, CM_{NO} , активности каталазы при нормальной активности СОД и концентрации неоптерина. После лечения нормализовалось содержание АГП и стабильных метаболитов NO, увеличивалась активность СОД, снижалась концентрация МДА. При ОГП исходно более значительно, чем у пациентов с ОСП, повышался уровень продуктов ПОЛ и CM_{NO} , были снижены факторы антиоксидантной защиты. После проведенного комплексного лечения нормализовались уровень неоптерина и активность ферментов антиоксидантной защиты, отмечалась тенденция к нормализации остальных исследованных показателей (табл. 3).

При изучении оксидантного статуса эритроцитов выявлено, что у пациентов с ОСП повышена концентрация МДА и АГП при неизмененных остальных исследованных параметрах. После лечения содержание показателей ПОЛ нормализовалось. У больных с ОГП, по сравнению с ОСП, в большей степени оказались повышены показатели ПОЛ и концентрация нитритов и нитратов, снижена активность антиоксидантных ферментов. После комплексного лечения активность каталазы и содержание АГП нормализовались, концентрация МДА, CM_{NO} и активность СОД корректировались, но не до показателей здоровых доноров (табл. 4).

При поступлении в клинику у пациентов с ОСП выявлено снижение активности и интенсивности фагоцитоза нейтрофилов в периферической крови (снижение ФИ, ФЧ и ИАФ). Одновременно с этим оказалась повышенной активность кислородзависимых систем полиморфно-ядерных лейкоцитов, так как тесты НСТ-сп., НСТ-ст. и ФРН оказались выше значений здоровых доноров, но при одновременном снижении ИСН. После проведенного стандартного лечения нормализовался только один показатель – ИСН. У больных ОГП также оказались сниженными показатели активности и интенсивности фагоцитоза. Активность кислород-зависимых систем нейтрофилов тоже значительно отличалась от контроля и показателей пациентов с ОСП: НСТ-сп. и НСТ-ст. оказа-

Таблица 3

Показатели оксидантного статуса мочи у больных с ОСП и ОГП ($M \pm m$)

Показатели	Единицы измерения	1	2	3	4	5
		Здоровые	Больные с острым пиелонефритом			
			серозный		гнойный	
			до лечения	после лечения	до лечения	после лечения
МДА	мкмоль/л	0,2±0,02	0,52±0,05 ^{*1}	0,29±0,02 ^{*1,2}	1,7±0,2 ^{*1,2}	0,69±0,1 ^{*1,4}
АГП	у.е.	0,11±0,02	0,23±0,04 ^{*1}	0,12±0,02 ^{*2}	0,86±0,05 ^{*1,2}	0,33±0,04 ^{*1,4}
СОД	у.е.	7,1±0,3	7,5±0,3	8,5±0,4 ^{*1,2}	5,2±0,2 ^{*1,2}	7,4±0,4 ^{*4}
Каталаза	мкат/л	7,8±0,2	12,0±0,3 ^{*1}	12,7±0,5 ^{*1}	5,7±0,6 ^{*1,2}	7,4±0,4 ^{*4}
Неоптерин	нмоль/л	2,3±0,2	2,4±0,1	2,6±0,3	1,8±0,08 ^{*1,2}	2,2±0,1 ^{*4}
CM_{NO}	ммоль/л	0,3±0,02	1,1±0,04 ^{*1}	0,34±0,03 ^{*2}	2,3±0,2 ^{*1,2}	1,8±0,2 ^{*1,4}

Таблица 4

Показатели оксидантного статуса эритроцитов у больных с ОСП и ОГП ($M \pm m$)

Показатели	Единицы измерения	1	2	3	4	5
		Здоровые	Больные с острым пиелонефритом			
			серозный		гнойный	
			до лечения	после лечения	до лечения	после лечения
МДА	мкмоль/л	0,32±0,02	0,41±0,02 ^{*1}	0,3±0,02 ^{*2}	0,85±0,04 ^{*1,2}	0,64±0,03 ^{*1,4}
АГП	усл. ед.	0,1±0,01	0,22±0,03 ^{*1}	0,11±0,02 ^{*2}	0,4±0,03 ^{*1,2}	0,12±0,02 ^{*4}
Каталаза	мкат/л	12,7±0,9	12,2±0,5	11,9±0,5	9,2±0,2 ^{*1,2}	11,9±0,8 ^{*4}
СОД	усл. ед.	11,2±0,8	10,2±1,3	12,4±1,5	8,4±0,3 ^{*1,2}	9,8±0,3 ^{*1,4}
CM_{NO}	мкмоль/л	0,23±0,01	0,25±0,02	0,21±0,02	0,81±0,03 ^{*1,2}	0,43±0,02 ^{*1,4}

лись выше, а ФРН и ИСН ниже. По окончании комплексного лечения нормализовался ФРН и корригировались в сторону, но не до уровня контроля, НСТ-тесты и ИСН (табл. 5).

Представляет большой интерес возможность использования для оценки тяжести заболевания, его прогноза, эффективности лечения показателей оксидантного статуса на начальной стадии заболевания. При анализе исследованных 22 показателей, характеризующих развитие оксидативного стресса, у пациентов с ОСП и ОГП до начала лечения установлены статистически значимые различия 21 из них в абсолютном отношении и, что наиболее важно, 7 показателей отличались от референсных значений при ОСП (каталаза и CM_{NO} в эритроцитах, неоптерин в плазме и моче, СОД в плазме, эритроцитах и моче), а 3 были разными и по направленности изменений (каталаза плазмы и мочи, функциональный резерв нейтрофилов крови). Таким образом, определение данных параметров может быть перспективным для практического применения.

ОБСУЖДЕНИЕ

Оксидативный стресс – это состояние, при котором окислительные процессы превышают мощность АОС организма. Жизнедеятельность любого организма сопровождается образованием свободных радикалов и окислителей в клетках и межклеточном пространстве. Они составляют особый класс химических веществ, которые различаются по атомарному составу, но все характеризуются наличием в молекуле непарного электрона. Среди них наибольшее значение имеют свободные радикалы или активные формы кислорода (АФК): супероксидный анион радикал (O_2^-), пероксидный анион (O_2^{2-}), гидроксильный радикал ($\cdot OH$), оксид азота ($NO\cdot$), пероксинитрит ($ONOO^-$). Перекись водорода (H_2O_2), гипохлорная кислота ($HOCl$), липидные

радикалы не являются радикалами, но обладают сильными окислительными свойствами [5, 13].

Оксидативный стресс при сниженной антиоксидантной защите является патогенетическим звеном в развитии рака, сахарного диабета, заболеваний сердечно-сосудистой, нервной, дыхательной систем, поражений поджелудочной железы, печени, профессиональных заболеваний. Исключением не является и урологическая патология [6, 14–16].

При воспалительных заболеваниях почек мигрировавшие в ткани нейтрофилы и моноциты, а также клетки гломерулярного эпителия и мезангия при действии мембраноатакующих иммунных комплексов и фактора, активирующего тромбоциты, выделяют АФК. В этих условиях кислород, необходимый организму для функционирования дыхательной цепи, может проявлять токсичные свойства. Образующиеся АФК инициируют развитие оксидативного стресса с образованием АГП, диеновых конъюгатов и МДА. Активность ПОЛ может быть связана не только с образованием АФК, но и ингибированием или расходом компонентов антиокислительной защиты: СОД, каталазы, глутатионпероксидазы, глутатионредуктазы, неоптерина и др. [7, 17].

В проведенных исследованиях установлено, что при остром пиелонефрите, в большей степени при остром гнойном пиелонефрите, на фоне воспалительного процесса отмечается повышение продуктов ПОЛ (АГП, МДА) в плазме крови, моче и эритроцитах, а также стабильных метаболитов NO (нитриты и нитраты) в плазме и моче, повышение активности кислородзависимых систем нейтрофилов в периферической крови и снижение компонентов антиоксидантной защиты при ОГП (активность СОД, каталазы на системном и местном уровне, уровень неоптерина в плазме и моче). После проведенного лечения большин-

Таблица 5

Функционально-метаболическая активность нейтрофилов в периферической крови у больных с ОСП и ОГП ($M \pm m$)

Показатели		Единицы измерения	1	2	3	4	5
			Здоровые	Больные с острым пиелонефритом			
				серозный	гнойный		
				до лечения	после лечения	до лечения	после лечения
Активность и интенсивность фагоцитоза	ФИ	%	79,1±3,1	46,8±3,2 ¹	43,9±3,1 ¹	57,8±4,2 ^{1,2}	58,6±3,1 ¹
	ФЧ	абс.	7,1±0,3	5,6±0,2 ¹	5,6±0,3 ¹	5,1±0,3 ¹	5,5±0,2 ¹
	ИАФ	-	5,6±0,1	2,6±0,2 ¹	2,5±0,2 ¹	2,9±0,1 ¹	3,2±0,2 ¹
Активность кислород-зависимых систем	НСТ-сп.	%	7,9±0,4	25,7±2,4 ¹	22,1±2,5 ¹	68,7±2,4 ^{1,2}	55,4±2,7 ^{1,4}
	НСТ-стим.	%	23,3±3,4	64,2±2,1 ¹	62,1±2,0 ¹	74,6±2,1 ^{1,2}	69,4±1,1 ^{1,4}
	ФРН	%	15,4±1,1	38,5±2,7 ¹	40,0±2,6 ¹	5,9±0,2 ^{1,2}	14,0±1,3 ⁴
	ИСН	-	3,0±0,07	2,5±0,1 ¹	2,8±0,2	1,1±0,02 ^{1,2}	1,3±0,06 ^{1,4}

ство показателей оксидативного стресса остались выше значений здоровых доноров, особенно при гнойной форме острого пиелонефрита.

Низкая фагоцитарная активность и высокая активность кислородзависимых систем нейтрофилов могут приводить к тому, что на первых этапах лизосомы начнут накапливать продукты ПОЛ, выступая как вторичные антиоксиданты. Однако в дальнейшем это приведет к их повреждению с высвобождением протеолитических ферментов и разрушения других субклеточных структур [3, 4].

Процессы образования и функционирования АФК как в здоровом организме, так и при патологии, тесно связаны с метаболизмом оксида азота. Наличие в NO неспаренного электрона определяет его взаимодействие с АФК при формировании пероксинитритов (ONOO^-), а способность к быстрым окислительно-восстановительным реакциям с образованием нитро- и нитрозосоединений обуславливает цикличность его формирования и разрушения. Реакция оксида азота с кислородом сопровождается образованием стабильных конечных продуктов (CM_{NO}) – нитритов (NO_2^-) и нитратов (NO_3^-), которые являются косвенными маркерами активности метаболизма оксида азота в организме [18].

В наших наблюдениях выявлено, что концентрация CM_{NO} повышается у всех пациентов с ОГП (в большей степени) и ОСП до начала лечения, как на системном, так и на местном уровне (исключение составляли эритроциты при ОСП). После проведенного лечения уровень нитритов и нитратов при ОСП нормализовался в моче, а при ОГП лишь корректировался в плазме, моче и эритроцитах.

Активация индуцибельного фермента (iNOS) NO-синтазы, участвующей в синтезе NO из L-аргинина, играет защитную роль, так как способствует снижению активности пограничных с очагом воспаления клеток, гибели микроорганизмов и внутриклеточных паразитов, улучшению микроциркуляции за счет торможения агрегации тромбоцитов. В то же время, избыточное накопление NO и супероксид-аниона в очаге воспаления приводит к окислительному повреждению белков и липидов клеточных мембран, сосудистого эндотелия, увеличению агрегации тромбоцитов, активации процессах эндотоксемии [19, 20].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Оксидативный стресс развивается при любой форме острого пиелонефрита. Вместе с тем, наиболее выраженные отклонения факторов про- и антиоксидантной защиты на системном и местном уровнях отмечаются при остром гнойном пи-

елонефрите. Особо следует отметить, что именно при этой форме острого пиелонефрита полной стабилизации изучаемых показателей не отмечалось даже в фазе ремиссии. Изучение особенностей процессов свободно-радикального окисления при острой воспалительной урологической патологии представляет интерес для оптимизации тактики лечения и профилактики развития хронической болезни почек.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Глыбочко ПВ, Аляев ЮГ. *Практическая урология*. Медфорум, М., 2012; 352 [Glybochko PV, Alyaev YuG. *Prakticheskaya urologiya*. Medforum, M., 2012; 352]
2. Глыбочко ПВ, Аляев ЮГ. *Интегративная урология*. Руководство для врачей. Медфорум, М., 2014; 432 [Glybochko PV, Alyaev YuG. *Integrativnaya urologiya*. Rukovodstvo dlya vrachev. Medforum, M., 2014; 432]
3. Ярилин АА. *Иммунология*. ГЭОТАР-Медиа, М., 2010; 749 [Yarilin AA. *Immunologiya*. «GEOTAR-Media», M., 2010; 749]
4. Нестерова ИВ. Нейтрофильные гранулоциты: взгляд в будущее. *Аллергол и иммунол* 2014; (15): 269-274 [Nesterova IV. *Neytrofil'nye granulotsity: vzglyad v budushchee*. *Allergologiya i immunologiya* 2014; (15): 269-274]
5. Gomez-Mejiba SE, Zhai Z, Akram H et. al. Immuno-spit trapping of protein and DNA radicals: «tagging» free radicals to locate and understand the redox process. *Free Radic Biol Med* 2009; 46(7): 853-865
6. Тугушева ФА, Зубина ИМ. Оксидативный стресс и его участие в неиммунных механизмах прогрессирования хронической болезни почек. *Нефрология* 2009; 13(3): 42-48 [Tugusheva FA, Zubina IM. *Oksidativnyy stress i ego uchastie v neimmunnykh mekhanizmax progressirovaniya khronicheskoy bolezni pochek*. *Nefrologiya* 2009; 13(3): 42-48]
7. Плешкова ЕМ, Химова ЮА. Особенности окислительного стресса в активную стадию острого пиелонефрита у детей. *Сибирск мед обозрение* 2013; (1): 36-39 [Pleshkova EM, Khimova YuA. *Osobennosti oksislitel'nogo stressa v aktivnyuyu stadiyu ostrogo pielonefrita u detey*. *Sibirskoe meditsinskoe obozrenie* 2013; (1): 36-39]
8. Никуличева ВИ, Сафуанова ГШ, Карпина НС и др. Иммуновоспалительные маркеры хронического пиелонефрита. *Бюлл ВЧЦ СО РАМН* 2014; 95(1): 45-49 [Nikulicheva VI, Safuanova GSh, Karpina NS i dr. *Immunovospalitel'nye markery khronicheskogo pielonefrita*. *Byulleten' VSNTs SO RAMN* 2014; 95(1): 45-49]
9. Аль-Шукри СХ, Ткачук ВН, ред. *Урология: учеб*. Медфорум, М., 2012; 480 [Al'-Shukri SKH, Tkachuk VN, red. *Urologiya: ucheb*. Medforum, M., 2012; 480]
10. Иванов ВВ, Хитрихеев ВЕ, Николаев МП, Петрунов АИ. Фитотерапия в комплексном лечении и реабилитации больных острым неосложненным пиелонефритом. *Вестн Бурятск гос ун-та* 2008; (12): 97-100 [Ivanov VV, Khitrikheev VE, Nikolaev MP, Petrunov AI. *Fitoterapiya v kompleksnom lechenii i reabilitatsii bol'nykh ostrym neoslozhnennym pielonefritom*. *Vestnik Buryatskogo gosudarstvennogo universiteta* 2008; (12): 97-100]
11. Авдошин ВП, Ромодан ВЕ, Колесников ГП и др. Реабилитация больных гнойно-деструктивным пиелонефритом, перенесших органосохраняющие операции. *Вестн Росс ун-та дружбы народов* 2006; (2): 186-190 [Avdoshin VP, Romodan VE, Kolesnikov GP i dr. *Reabilitatsiya bol'nykh gnoyno-destruktivnym pielonefritom, perenessikh organosokhranyayushchie operatsii*. *Vestnik Rossiyskogo universiteta druzhby narodov* 2006; (2): 186-190]
12. Бычковских ВА, Долгушин ИИ, Коробейникова ЭН. Сравнительное исследование показателей иммунитета и состояния про- и антиоксидантной систем у больных с хроническим пиелонефритом единственной почки в активной

и латентной стадии заболевания. *Клин лаб диагностика* 2012; (5): 43-46 [Bychkovskikh VA, Dolgushin II, Korobechnikova EN. Sravnitel'noe issledovanie pokazateley immuniteta i sostoyaniya pro- i antioksidantnoy sistem u bol'nykh s khro-nicheskim pielone-fritom edinstvennoy pochki v aktivnoy i latentnoy stadii zabole-vaniya. *Klinicheskaya laboratornaya diagnostika* 2012; (5): 43-46]

13. Горожанская ЭГ. Свободнорадикальное окисление и механизмы антиоксидантной защиты в нормальной клетке и при опухолевых заболеваниях. *Клин лаб диагностика* 2010; (6): 28-44 [Gorozhanskaya EG. Svobodnoradikal'noe okislenie i mekhanizmy antioksidantnoy zashchity v normal'noy kletke i pri opukholevykh zabolevaniyakh. *Klinicheskaya laborator-naya di-agnostika* 2010; (6): 28-44]

14. Шульгинова АА, Ласков ВБ, Быстрова НА. Динамика клинической картины и иммунометаболических показателей при хронической ишемии головного мозга при сочетанном курсовом использовании ноотропных и антиоксидантных препаратов. *Курский науч.-практ. вестн. «Человек и его здоровье»*. Курск 2015; (1): 65-71 [Shul'ginova AA, Laskov VB, Bystrova NA. Dinamika klinicheskoy kartiny i immunometaboli-cheskikh pokazateley pri khronicheskoy ishemii golovnogogo mozga pri soche-tannom kursovom ispol'zovanii nootropnykh i antioksi-dantnykh preparatov. *Kurskiy nauch.-prakt. vestn. «Chelovek i ego zdorov'e»*. Kursk 2015; (1): 65-71]

15. Локтионов АЛ, Конопля АИ, Лунев МА, Караулов АВ. Иммунные и оксидантные нарушения в патогенезе воспалительных заболеваний пародонта. *Иммунология* 2015; 36 (5): 319-328 [Loktionov AL, Konoplya AI, Lunev MA, Karaulov AV. Immunnye i oksidantnye narusheniya v patogeneze vospalitel'nykh zabolevaniy parodonta. *Immunologiya* 2015; 36 (5): 319-328]

16. Конопля АИ, Теодорович ОВ, Шатохин МН и др. Хронический простатит, аденома предстательной железы и иммунитет: нарушения и коррекция. *Урология* 2013; (4): 99-103 [Konoplya AI, Teodorovich OV, Shatokhin MN i dr. Khronicheskii prostatit, adenoma predstatel'noy zhelezy i immunitet: narusheniya i korrektsiya. *Urologiya* 2013; (4): 99-103]

17. Синяев ЕА, Осолков СА, Жмуров ВА, Аршакян ГГ. Роль процессов липопероксидации и антиоксидантной защитной системы мембран лейкоцитов у больных хроническим пиелонефритом на фоне нефролитиаза. *Мед наука и образование Урала* 2014; (3): 35-38 [Sinyaev EA, Oskolkov SA, Zhmurov VA, Arshakyan GG. Rol' protsessov lipoperoksidatsii i an-tioksidantnoy zashchitnoy sistemy membran leykotsitov u bol'nykh khronicheskim pielonefritom na fone nefroliti-az. *Meditsinskaya nauka i obrazovanie Urala* 2014; (3): 35-38]

18. Шумилова ТЕ, Ноздрачев АД, Федорова МА. Роль неорганического нитрита и оксида азота в функционировании сердечно-сосудистой системы. *Росс физиол журн им. И.М.Сеченова* 2014; 100(3): 301-315 [Shumilova TE, Nozdrachev AD, Fedorova MA. Rol' neorganicheskogo nitrita i oksida azota v funktsionirovani serdechno-sosudistoy sistemy. *Rossiyskiy fiziol. zhurnal im. I.M.Sechenova* 2014; 100(3): 301-315]

19. Гайнуллина ДК, Кирюхина ОО, Тарасова ОС. Оксид азота в эндотелии сосудов: регуляция продукции и механизмы действия. *Успехи физиол наук* 2013; 44(4): 88-102 [Gaynullina DK, Kiryukhina OO, Tarasova OS. Oksid azota v endotelii sosudov: re-gulyatsiya produktsii i mekhanizmy deystviya. *Uspekhi fizio-logicheskikh nauk* 2013; 44(4): 88-102]

20. Кузнецова ВЛ, Соловьева АГ. Оксид азота: свойства, биологическая роль, механизмы действия. *Современные проблемы науки и образования* 2015; (4): 462 [Kuznetsova VL, Solov'eva AG. Oksid azota: svoystva, biologicheskaya rol', mekhanizmy deystviya. *Sovremennye problemy nauki i obrazovaniya* 2015; (4): 462].

Сведения об авторах:

Холименко Иван Михайлович
305041, Россия, г. Курск, ул. К. Маркса, д. 3Б. Курский госу-

дарственный медицинский университет, кафедра урологии, Тел.: +7 (920) 269-83-57; E-mail: kholimenko@yandex.ru
Ivan M. Kholimenko

Affiliations: Russia, 305041, Kursk, st. K. Marx 3B. Kursk State Medical University, Department of Urology. Phone: +7 (920) 269-83-57; E-mail: kholimenko@yandex.ru

Проф. Конопля Александр Иванович

Россия, 305041, г. Курск, ул. К. Маркса, д. 3Б. Курский госу-дарственный медицинский университет, кафедра биохимии. Тел.: +7 (910) 317-87-88; E-mail: konoplya51@mail.ru
Prof. Alexander I. Konoplya MD, PhD, DMedSci.

Affiliations: Russia, 305041, Kursk, st. K. Marx 3B. Kursk State Medical University, Department of Biochemistry. Phone: +7 (910) 317-87-88; E-mail: konoplya51@mail.ru

Проф. Братчиков Олег Иванович

Россия, 305041, г. Курск, ул. К. Маркса, д. 3Б. Курский госу-дарственный медицинский университет, кафедра урологии. Тел.: +7 (910) 311-28-30; E-mail: bratov45@mail.ru
Prof. Oleg I. Bratchikov MD, PhD, DMedSci.

Affiliations: Russia, 305041, Kursk, st. K. Marx 3B. Kursk State Medical University, Department of Urology. Phone: + 7 (910) 311-28-30; E-mail: bratov45@mail.ru.

Проф. Быстрова Наталья Анатольевна

Россия, 305041, г. Курск, ул. К. Маркса, д. 3Б. Курский госу-дарственный медицинский университет, кафедра биохимии. Тел.: + 7 (910) 314-52-09; E-mail: bystrovanata@mail.ru
Prof. Natalya A. Bystrova PhD, DSci.

Affiliations: Russia, 305041 Kursk, st. K. Marx 3B. Kursk State Medical University, Department of Biochemistry. Phone: + 7 (910) 314-52-09; E-mail: bystrovanata@mail.ru

Маврин Михаил Юрьевич, к.м.н.

Россия, 125367, Москва, Волоколамское шоссе, д. 84. НУЗ «Научный клинический центр», открытое акционерное об-щество «Российские железные дороги», врач-уролог. Тел.: +7 (962) 360-55-37; E-mail: mavrin01@mail.ru
Mikhail Mavrin MD, PhD.

Russia, 125367, Moscow, Volokolamskoe Shosse, h. 84 Scientific Clinical Center, Open Joint Stock Company Russian Railways, urologist. Phone.: +7 (962) 360-55-37; E-mail: mavrin01@mail.ru.

Проф. Шатохин Максим Николаевич

Россия, 125367, Москва, Волоколамское шоссе, д. 84. Рос-сийская медицинская академия последипломного образова-ния, кафедра эндоскопической урологии. Тел.: +7(916)952-78-51, e-mail: m.n.shatokhin@gmail.com
Prof. Maxim N. Shatokhin MD, PhD, DMedSci.

Russia, 125367, Moscow, Volokolamskoe shosse, h. 84, Rus-sian Medical Academy of Postgraduate Education, Depart-ment of endoscopic urology. Тел.: +7(916)952-78-51, e-mail: m.n.shatokhin@gmail.com

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Поступила в редакцию: 10.06.2016 г.
Принята в печать: 05.12.2016 г.

© А.Ни, Т.А.Шуматова, В.Н.Лучанинова, Е.В.Гривкова, О.В.Семешина, 2017
УДК [616.136.7-089.27 : 616.151.5]-053.2

А. Ни¹, Т.А. Шуматова¹, В.Н. Лучанинова¹, Е.В. Гривкова¹, О.В. Семешина³
СЛУЧАЙ ЛЕВОСТОРОННЕЙ ОККЛЮЗИИ ПОЧЕЧНОЙ АРТЕРИИ
У РЕБЕНКА С ГЕНЕТИЧЕСКОЙ ФОРМОЙ ТРОМБОФИЛИИ

¹Кафедра педиатрии Тихоокеанского государственного медицинского университета, ²отделение детской кардиологии и сердечно-сосудистой хирургии Краевого клинического центра специализированных видов медицинской помощи, ³отделение нефрологии Краевой детской клинической больницы №1, г. Владивосток, Россия

A. Ni¹, T.A. Shumatova¹, V.N. Luchaninova¹, E.V. Grivkova², O.V. Semeshina³
A CASE OF LEFT-SIDED OCCLUSION OF THE RENAL ARTERY IN A CHILD
WITH A GENETIC FORM OF THROMBOPHILIA

¹Department of Pediatrics Pacific state medical University, ²Division of pediatric cardiology and cardiovascular surgery of the Regional clinical center of specialized types of medical care, ³Division of Nephrology Regional children's clinical hospital №1, Vladivostok, Russia

РЕФЕРАТ

За последнее время значительно улучшилась диагностика наследственных тромбофилий. Для мутации гена метилентетрагидрофолатредуктазы (MTHFR) в отличие от других форм характерны как венозные, так и артериальные тромбозы. В литературе описаны единичные случаи развития тромбозов почечных сосудов у взрослых. Приводим собственное наблюдение ребенка с врожденным пороком сердца, у которого наследственная тромбофилия проявилась развитием левосторонней окклюзии почечной артерии, приведшей к тяжелой вазоренальной гипертензии и нефросклерозу левой почки. У девочки по молекулярно-генетическому тестированию выявлены гомозиготное носительство аллеля ингибитора плазминогена I типа, гетерозиготное компаунд-носительство аллеля MTHFR, гетерозиготное носительство аллеля метионин-синтазы-редуктазы (MTRR).

Ключевые слова: наследственные тромбофилии, дети, тромбоз почечной артерии.

ABSTRACT

Recently has greatly improved diagnosis of hereditary thrombophilia. Unlike other forms of methylene tetrahydro folate reductase gene mutation (MTHFR) that are characteristic of both venous and arterial thrombosis. In the literature described isolated cases of thrombosis of renal vessels in adults. The authors describe their own observation of a child with a congenital heart defect, who inherited thrombophilia manifested by the development of left-sided occlusion of the renal artery, resulting in severe renovascular hypertension and nephrosclerosis of left kidney. The girl on molecular genetic testing revealed a homozygous carrier of the plasminogen I type inhibitor allele, compound heterozygous allele carriers of MTHFR, heterozygous carrier of the methionine synthase reductase (MTRR) allele.

Key words: hereditary thrombophilia, children, thrombosis of the renal artery.

В последние годы проблема тромботических заболеваний становится актуальной для врачей различных специальностей как взрослой, так и детской практики. В связи с открытием ряда генетически обусловленных дефектов гемостаза, предрасполагающих к тромбозу (мутация фактора V Leiden, мутация протромбина G20210A, мутация метилентетрагидрофолатредуктазы C677T, полиморфизм гена активатора плазминогена-1, полиморфизм тромбоцитарных рецепторов), стало возможным объяснение тромботических состояний, возникающих у детей [1]. Особенностью генетически обусловленной тромбофилии является то, что она может дол-

гое время никак себя не проявлять клинически. В течение последних лет тромбозы у детей диагностируют все чаще. Обычно они возникают при воздействии двух протромботических факторов и более, как генетически обусловленных, так и остро развившихся тромботических осложнений. При этом тромботические и геморрагические осложнения приводят к ранней инвалидизации и смертности пациентов [2, 3]. Большинство случаев тромбоза у детей (95%) – вторичные, связанные с такими патологическими состояниями, как злокачественные новообразования, травмы, операции, врожденные заболевания сердца и системная красная волчанка (СКВ) [4]. Как правило, тромбоз развивается при дополнительных условиях (длительной катетеризации вен, асфиксии,

Ни А. 6909990, Россия, г. Владивосток, пр. Острякова, д. 2. Тихоокеанский государственный медицинский университет, кафедра педиатрии. Тел.: (423) 245-17-02, E-mail: neeant56@mail.ru

септицемии, врожденных пороках сердца и сосудов, ревматических, инфекционных и онкологических заболеваниях, хирургических вмешательствах, травмах и др.). Выяснение этих факторов риска помогает эффективно проводить профилактическое лечение у носителей вариантных генов.

В литературе есть лишь единичные описания артериальных почечных тромбозов у взрослых [5]. В связи с этим представляет интерес собственное клиническое наблюдение развития артериального тромба у ребенка.

Девочка, Анастасия Г., 12 лет (08.07.2002 г.)

Анамнез жизни: ребенок от 3-й беременности, 1-х родов путем кесарева сечения в 37 нед. Вес при рождении – 3200 г, длина тела – 51 см.

Перенесенные заболевания: острый ринофарингит, острый фарингит, ветряная оспа, ОРВИ 3 раза в год.

На «Д» учете состоит у кардиолога с 2009 г. Диагноз: врожденный порок сердца (ВПС), подклапанный стеноз аорты I ст., недостаточность аортального клапана I ст. НК I ст.

Наследственность отягощена: пиелонефрит у матери и бабушки по линии отца; ВПС, подклапанный стеноз аорты – у сестры (прооперирована).

Анамнез заболевания: в декабре 2014 г. после изменения положения тела (встала с дивана) правая нога перестала функционировать, отмечалась потеря речи, в ванной потеряла сознание, появились судороги. Мама вызвала бригаду скорой медицинской помощи. При осмотре обращала на себя внимание высокая артериальная гипертензия: АД до 230/190 мм рт. ст. Ребенок был госпитализирован в реанимационное отделение Краевой детской клинической больницы (КДКБ) № 1. В течение недели сохранялась злокачественная артериальная гипертензия. Для исключения патологии сердечно-сосудистой системы (ССС), как причины гипертензии, ребенок переведен в отделение кардиологии Краевого клинического центра специализированных видов медицинской помощи (ККЦ СВМП), где с 19.12 по 31.12.2014 г. результаты обследования были следующими. Клинический анализ крови: Нв 116 г/л, эритроциты $4,96 \times 10^{12}/л$, лейкоциты $19,5 \times 10^9/л$, гематокрит 34,7%, тромбоциты 468×10^9 , эозинофилы 2%, палочкоядерные нейтрофилы 3%, сегментоядерные нейтрофилы 65%, лимфоциты 21%, моноциты 9%, СОЭ 40 мм/ч, время свертывания крови 3 мин 45 с, длительность кровотечения 1 мин 20 с.

Биохимический анализ крови: АСТ 14 ЕД/л, АЛТ 13 ЕД/л, билирубин общий 5,6 мкмоль/л, прямой билирубин 1,6 мкмоль/л, глюкоза 3,57 ммоль/л,

общий белок 62 г/л, калий 5,0 ммоль/л, натрий 134,6 ммоль/л, холестерин 5,77 ммоль/л, креатинин 103 мкмоль/л, мочевины 3,4 ммоль/л, мочевая кислота 262 мкмоль/л, КФК 75 ЕД/л, КФК-МММВ 22,9 ЕД/л, ЛДГ 149 ЕД/л, СРБ 12 мг/мл, ASLO < 200 МЕ/мл, РФ – 4 МЕ/мл, серомукоид 0,183 ед.

Исследование крови на гормоны: Т3 1,8 нмоль/л, ТТГ 2,2 пмоль/л, Т4 св. 21,7 нмоль/л.

Коагулограмма: АЧТВ 36 с, МНО – 0,94, фибриноген 5,6 г/л, тромбиновое время 15 с, РФМК – 15,0 мг/дл.

Группа крови – IIА, Rh – положительная

Общий анализ мочи: удельный вес – 1015, реакция кислая, прозрачная, белок 1,0 г/л, глюкоза отр., плоские эпителиальные клетки ед. в п/зр, лейкоциты 3–4 в п/зр, эритроциты – 0–1 в п/зр. Суточная протеинурия 0,756 г/сут.

Анализ мочи по Нечипоренко: лейкоциты 500, эритроциты 0 в 1 мл.

Проба по Зимницкому: удельный вес 1005–1011, дневной диурез 820 мл, ночной диурез – 860 мл, суточный диурез 1680 мл.

Проба Реберга: креатинин мочи 32 мкмоль/л, креатинин крови 103 мкмоль/л, суточная экскреция креатинина 0,61 г/сут, скорость клубочковой фильтрации 53,7 мл/мин, канальцевая реабсорбция 97,8 %.

ПЦР мочи на туберкулез, ВПГ 1,2, ЦМВ, ВЭБ – отр. ПЦР со слизистых оболочек носа на ЦМВ, ВПГ, ВЭБ – отр., ПЦР из зева на ЦМВ, ВЭБ – отр., ВПГ 1,2 – полож.

ИФА крови на антитела: Chlamydia trachomatis, Ureaplasma urealyticum, Mycoplasma hominis – отр. Антитела к лямблиям – IgM КП 2,5, IgM+IgG КП= 2,9; ВПГ тип I – IgG – 1:800, ВПГ тип II – отр., ЦМВ – IgG 1:800, токсоплазм, токсокарам, аскаридам – отр.

Антинуклеарные антитела (profile 3), антитела к миелопероксидазе, протеиназе – отр., ScLo-70 – 2/4 МЕ/мл.

Антитела к фосфолипидам IgM – 4,2 ЕД/л, антитела к фосфолипидам IgG 0,7 ЕД/л (норма).

Кровь на программу генетической предрасположенности к тромбообразованию: по молекулярно-генетическому тестированию выявлены полиморфные варианты генов, ассоциированных с патологическими эффектами:

1. гомозиготное носительство аллеля ингибитора плазминогена I типа.
2. гетерозиготное компаунд-носительство аллеля метилентетрагидрофолатредуктазы.
3. гетерозиготное носительство аллеля метионин-синтазы-редуктазы.

ЭКГ от 19.12.2014 г.: синусовая тахикардия, ЧСС – 114 в 1 мин. Признаки гипертрофии левого желудочка (ЛЖ) с нарушениями процессов реполяризации. QT/QT с – 332/399 мс.

ЭКГ от 25.12.2014 г.: ритм синусовый, ЧСС – 88 в мин. Преобладание электрической активности ЛЖ с нарушениями процессов реполяризации. QT/QT с – 401/487, PQ – 0.12.

Холтеровское мониторирование ЭКГ: синусовый ритм, ЧСС 82–151 в 1 мин. Достигнуто 72% от максимальной ЧСС. Пауз, превышающих возрастную норму, нет. По данным суточного мониторирования АД мягкая стабильная систолическая артериальная гипертензия. АД среднее 147 /110 мм рт. ст., дневное – 147/111 мм рт. ст., ночное – 150/113 мм рт. ст.

ЭХО-КГ. Левый желудочек: КДД 37 мм, КДС 24 мм, МЖП 9,8 мм, КДО 60 мл, КСО 23 мл, ЗСЛЖ 8 мм, ФВ 60%. ДМЖП нет. Левое предсердие: 36×38 мм. ДМПП нет. Правое предсердие: 36×39 мм. Правый желудочек: толщина миокарда 3,5 мм. КДД – 18 мм. Расчётное давление в ПЖ – нет. Аортальный клапан: 3-створчатый, створки не изменены. Подклапанная мембрана: обструкция утолщенным базальным сегментом МЖП; ФК 17 мм. Аортальная регургитация 1 ст. Митральный клапан: ФК 22 мм. Митральная регургитация 0 ст. Трикуспидальный клапан: ФК 22 мм. Пульмональный клапан: ФК 20 мм. Регургитация ЛК 1 ст. Аорта: синус 23 мм, синотубулярный отдел 24 мм, дуга 18 мм. Легочная артерия: ствол 23 мм, правая ЛА 11 мм, левая ЛА 11 мм. Заключение: ВПС. Подклапанный стеноз аорты с пиковым градиентом 40 мм рт. ст. Гипертрофия ЛЖ, гипертрофия МЖП с умеренной обструкцией ВОЛЖ. Расширение восходящей аорты. Полости сердца не расширены. Движение миокарда не нарушено. Сократительная функция левого желудочка хорошая. Клапаны не изменены. ЛГ нет.

УЗИ печени, желчного пузыря с желчегонным завтраком, поджелудочной железы: эхо-структура печени, желчного пузыря, поджелудочной железы, селезенки – без патологии.

УЗИ почек: правая почка 10,0×3,6 см, толщина паренхимы – 1,6 см, паренхима однородная, ЧЛС не изменена. Левая почка 6,4×2,7 см, толщина паренхимы 1,0 см, паренхима однородная, ЧЛС не изменена. Заключение: эхо-признаки уменьшения размеров левой почки.

УЗИ щитовидной железы, надпочечников: эхо-картина без видимой патологии.

Дуплексное исследование почечных сосудов: правая почка 9,9×4,2 см, контуры ровные,

чёткие, толщина паренхимы 1,4 см. ЧЛС не расширена, конкременты не выявлены. Левая почка 6,4×2,9 см, контуры ровные, чёткие, толщина паренхимы 0,9 см. ЧЛС не расширена. Конкременты не выявлены. В режиме цветного картирования кровотоков правой почки в норме, скоростные показатели в норме. Резистивный индекс – 0,6.

Стволы почечных артерий Vps справа 115 см/с, резистивный индекс справа 0,62, сегментарные артерии: Vps справа 50 см/с. Междолевые артерии: Vps справа 30–40 см/с, резистивный индекс справа 0,62.

Кровоток в левой почечной артерии в режиме ЦДК резко обеднён, определяются единичные «всплески» на уровне сегментарных артерий. Определяется реверсивный кровоток в среднем сегменте паренхимы левой почки артериального типа (коллатеральный кровоток субкапсулярной артерии среднего сегмента).

Заключение: гипоплазия левой почки. Оклюзия левой почечной артерии. Признаки коллатерального кровотока в левой почке.

Транскраниальное дуплексное исследование сосудов головного мозга: признаки вазоспазма средних мозговых артерий 1 ст. Признаков внутричерепной гипертензии не отмечено.

Электроэнцефалография: умеренные диффузные изменения биоэлектрической активности головного мозга с признаками нарушения регуляторных подкорково-корковых влияний и дисфункции срединных структур ствола. Корковая ирритация в височно-затылочных областях. Эпифеноменов не зарегистрировано.

Компьютерная томография (КТ): грудная аорта имеет обычное положение, ход. Диаметр устья аорты на уровне кольца аортального клапана 16 мм, клапан трехстворчатый, диаметр аорты на уровне синусов до 26 мм, синотубулярное соединение 23 мм, расширение тубулярной части восходящей аорты до 28 мм, проксимальная часть дуги аорты 18 мм, дистальная часть дуги 16 мм, на уровне перешейка 15 мм, диаметр нисходящей части грудной аорты 13–14 мм. На уровне артериальной связки по её ходу имеется небольшое локальное выпячивание стенки до 1–2 мм (вариант строения). Брюшная аорта имеет просвет в инфраренальном сегменте 12 мм. Определяется окклюзия левой почечной артерии, артерия не контрастируется от устья и на протяжении около 15 мм, далее просвет очень узкий 0,5–0,8 мм. Перфузия паренхимы левой почки резко снижена. Сама почка уменьшена до 7,5×4 см. Толщина паренхимы до 13 мм. Исследование функции почек

выполнено через 1 ч после введения контраста при инвазивной ангиографии – отсутствие выделительной функции левой почки

Селективная ангиография почечных артерий: аорта с ровными контурами. Правая почечная артерия без признаков стенозирования. Левая почечная артерия – окклюзия от устья, частично по коллатералям контрастируется средний сегмент (диаметр 1,3 мм), сегментарная окклюзия артерии нижнего полюса.

Заключение: протяжённая окклюзия левой почечной артерии с резким снижением перфузии паренхимы левой почки, с атрофией последней (формирование сморщенной почки). Данных за коарктацию аорты нет, диффузное расширение тубулярной части восходящей аорты.

Осмотрена специалистами.

Невролог: вторичная артериальная гипертензия. Острое нарушение мозгового кровообращения (очаги ишемии в затылочной, лобной долях слева). Судорожный синдром. Окулист: патологии нет. Эндокринолог: дефицит массы тела. Нефролог: окклюзия левой почечной артерии. Ишемическая нефропатия. Симптоматическая артериальная гипертензия. Рекомендовано дообследование в отделении нефрологии. ЛОР: ЛОР-органы без патологии. Сердечно-сосудистый хирург: в оперативном лечении ВПС не нуждается. Восстановительная операция на почечных артериях не показана. Врач-генетик: предварительное заключение (без результатов молекулярно-генетического исследования) – не исключено тромбофилическое состояние, нарушение кровообращения на фоне аномалии строения сосудов головного мозга и почек. Нейрохирург: оперативное лечение не показано. контроль МРТ. Ревматолог: данных за ревматические заболевания нет.

Выставлен диагноз: вторичная артериальная гипертензия II ст. на фоне ишемической нефропатии с нарушением функции почек. Окклюзия левой почечной артерии. ВПС. Подклапанный стеноз аорты I ст. Острое нарушение мозгового кровообращения от 12.12.2014 г. Судорожный синдром от 12.12.2014 г.

Получила лечение: актовегин, цефтриаксон, сульперазон, депакин хроносфера, конкор, кордипин, капотен, амлодипин, гипотиазид, фенибут, трентал, гепарин.

На фоне лечения состояние с положительной динамикой по уровню АД.

Ребёнок стал более активным. Температура тела нормальная. ЧСС 95 в 1 мин. АД на правой руке 140/110 мм рт. ст., на левой руке 135/100 мм рт. ст.

Для дальнейшего обследования и лечения переведена в отделение нефрологии КДКБ №1.

Продолжено обследование.

Клинический анализ крови: Нв 111 г/л, эритроциты $4,45 \times 10^{12}$ /л, лейкоциты $7,9 \times 10^9$ /л, цв. показатель 0,81, тромбоциты 367×10^9 , эозинофилы 2%, палочкоядерные нейтрофилы 1%, сегментоядерные нейтрофилы 49%, лимфоциты 43%, моноциты 5%, СОЭ 10 мм/ч.

Биохимический анализ крови: АСТ 15 ЕД/л, АЛТ 1 ЕД/л, билирубин общий 10,2 мкмоль/л, глюкоза 4,66 ммоль/л, общий белок 74,5 г/л, калий 4,61 ммоль/л, натрий 136,7 ммоль/л, хлориды 100,2 ммоль/л, Са 2,6 ммоль/л, Р 1,87 ммоль/л, холестерин 5,36 ммоль/л, β -липопротеиды 70 ед., триглицериды 1,58 ммоль/л, креатинин 86 мкмоль/л, мочевины 4,63 ммоль/л, ЩФ 320,1 ЕД/л, железо 4,4 ммоль/л, α -амилаза 44,5 ЕД/л.

Протеинограмма: общий белок 66 г/л, альбумины 57,62%, α_1 -глобулины 1,81%, α_2 -глобулины 10,64%, β -глобулины 12,88%, γ -глобулины 17,04%, А/Г 1,36.

Липидограмма: холестерин 5,04 ммоль/л, триглицериды 1,91 ммоль/л, холестерин ЛПВП 1,31 ммоль/л, холестерин ЛПНП 2,86 ммоль/л, холестерин ЛПОНП 0,87 ммоль/л, коэффициент атерогенности 2,8 у.е.

Коагулограмма: АЧТВ 44,6 с, ПТИ 99%, фибриноген 3,77 г/л, гепариновое время 49 с, время рекальцификации 139 с, ТПГ 13 мин, тромботест 4 ст.

ИФА крови: антитела к лямблиям IgM 1:200, КП 3,5, IgG отр.; IgG Helicobacter pylori, HBSAg, IgM IgG к HCV отр.

Общий анализ мочи: удельный вес 1008, реакция нейтр., прозрачная, белок 0,33 г/л, глюкоза отр., плоские эпителиальные клетки ед. в п/зр, лейкоциты 1–2 в п/зр, эритроциты 3–4 в п/зр, оксалаты +, аморфные фосфаты +.

Диастаза мочи 64 ед.

Суточная протеинурия 1,36 г/сут.

Анализ мочи по Нечипоренко: лейкоциты 300, эритроциты 0 в 1 мл.

Проба по Зимницкому: удельный вес 1000–1010, дневной диурез 1120 мл, ночной диурез 1158 мл, суточный диурез 2278 мл.

Проба Реберга: суточный диурез 3350 мл, креатинин мочи 15,75 мкмоль/л, креатинин крови 1,05 мг/дл, минутный диурез 2,33 мл/мин, суточная экскреция креатинина 0,61 г/сут, скорость клубочковой фильтрации 50,0 мл/мин, канальцевая реабсорбция 95,0%.

Анализ мочи на кристаллургию: суточный ди-

урез 3150 мл, полярные липиды (+ +), перекиси (+ + +), мочевая кислота 565 ммоль/л, оксалаты 79,8 мг/сут.

Копрограмма: стул неоформленный, коричневый, кислый, растительная неперевариваемая клетчатка +, перевариваемая +, жирные кислоты +, нейтральный жир +, лейкоциты 0–1, бактерии ++, мыла +, я/г и ц/л не обнаружены.

УЗИ почек: положение типичное, контуры ровные. Правая почка 10,5 x 4,1 см, толщина паренхимы 1,6 см, паренхима однородная, умеренно повышенной эхогенности, ЧЛС не расширена, КМД сохранена. Левая почка 7,0 x 2,7 см, толщина паренхимы 1,1 см, паренхима однородная, эхогенность в пределах нормы, ЧЛС не расширена, КМД сохранена. В режиме ЦДК кровотоков правой почки в норме, в левой почке обеднен. В среднем сегменте паренхимы левой почки определяется реверсионный кровоток. Индекс резистивности в стволе почечной артерии справа 0,58, слева 1,60.

Мочевой пузырь: объем 138 мл, стенка 2,8 мм, содержимое однородное, контур четкий, ровный. Из правого мочеточникового устья четко регистрируются выбросы, число выбросов 5–6 в 1 мин. Слева регистрируется слабый сигнал мочеточникового выброса, число выбросов 1–2 в 1 мин. Траектория направления выбросов к противоположной стенке.

Заключение: эхо-признаки уменьшения размеров левой почки, коллатерального кровотока в левой почке, диффузных изменений правой почки, снижения числа выбросов мочи из левого мочеточника.

УЗИ органов брюшной полости: эхо-признаки диффузных изменений поджелудочной железы.

ЭКГ: умеренная тахикардия, ускоренный верхнепредсердный ритм, 100 в 1 мин. Слабовыраженный синдром ранней реполяризации желудочков. Нарушение реполяризации миокарда левого желудочка в верхушечно-боковой области.

Осмотрена специалистами.

Гастроэнтеролог: дисфункция гепатобилиарной системы. Диспанкреатизм.

Заочно (по телефону) консультирована в РДКБ (Москва): в настоящее время тромболизис не показан. Целесообразно провести радиоизотопное исследование почек, после которого решить вопрос о нефрэктомии (возможно отсроченной).

Заочно (по телефону) консультирована в Институте патологии кровообращения им. акад. Е.Н. Мешалкина (г. Новосибирск). Заключение: окклюзия левой почечной артерии, гипоплазия

левой почки. Симптоматическая гипертензия. Неспецифический аортоартериит? Рекомендовано проведение дополнительного обследования у ревматолога для подтверждения/исключения аортоартериита, МСКТ. Результаты МСКТ выслать для повторной заочной консультации.

Лечение: сульперазон, амписид, гепарин, фраксипарин, конкор, дилтиазем, амлодипин, капотен, лоратадин, курантил, депакин-хроно, микразим, урсосан, липоевая кислота.

Проведено радиоизотопное исследование с ^{99m}Tc-технемагом: на серии динамических сцинтиграмм получено изображение правой почки в типичном месте с четкими контурами. Радиоконтрастного изображения левой почки не получено. Амплитуда сосудистого сегмента справа сохранена. Накопление РФП: справа – снижено, замедленно; секреторный пик сглажен. Слева – афункциональная кривая. Экскреция РФП: справа – растянута по времени, равномерная. По ренограмме: афункциональная левая почка. Почечный кровоток справа сохранен. Признаки снижения канальцевой функции правой почки, паренхиматозного воспалительного процесса справа.

Проведена нефрэктомия левой почки.

На фоне гипотензивной терапии АД 120/80 мм рт. ст. с тенденцией к повышению в течение дня

Полученные данные позволяют предположить, что у девочки с наследственной тромбофилией, поражение почек с развитием нефросклероза, явилось результатом хронической ишемии, обусловленной тромбообразованием в почечной артерии. Это не противоречит сведениям о возможной связи тромботической микроангиопатии (ТМА) с генетическими формами тромбофилии [6].

Адаптационные механизмы, включающиеся при хроническом нарушении перфузии почек, направлены на обеспечение снижения потребности почечной ткани в снабжении кислородом, сохранение его минимальной доставки и предотвращение реакций, вызывающих повреждение клеток в условиях дефицита кислорода. Наиболее очевидным механизмом адаптации является развитие коллатерального кровообращения, при критическом снижении перфузии необходимого для поддержания жизнеспособности почечной паренхимы. Коллатерали, участвующие в кровоснабжении почек, как правило, отходят от надпочечниковых, поясничных, половых и околочеточниковых артерий. Реже коллатеральную сеть могут формировать другие сосуды [5]. Длительное отсутствие симптомов поражения почек, по-видимому, связано с развитием коллатерального кровообращения

почек. У нашего ребенка при дуплексном сканировании и почечной ангиографии выявлены коллатерали, но они были недостаточны для сохранения функции и размеров почек. Особенности данного случая являются быстрое развитие тяжелой АГ и почечной недостаточности у ребенка с компенсированным врожденным пороком сердца.

Таким образом, представленное клиническое наблюдение демонстрирует развитие нефросклероза у ребенка с генетической формой тромбофилии и врожденным пороком сердца вследствие односторонней окклюзии почечной артерии, обусловленной тромбозом, которая привела к тяжелой реноваскулярной артериальной гипертензии и почечной недостаточности. Отсутствие клинических и лабораторных симптомов поражения почек не позволило своевременно диагностировать данное состояние, что привело к нефрэктомии почки. Учитывая наследственную предрасположенность, сохраняется высокий риск развития рецидивов тромбообразования, о чем необходимо помнить при диспансерном наблюдении ребенка.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Алексеев НА. Геморрагические диатезы и тромбофилии. Гипократ, СПб., 2005; 516–556 [Alekseev NA. Gemoragicheskie diatezy i trombofilii. Gipokrat, SPb., 2005; 516-556]
2. Nowak-Gottl U, Duering C, Kempf-Bielack B, Strater R. Thromboembolic diseases in neonates and children. *Pathophysiol Haemost Thromb* 2004; 33: 269–274
3. Перепелкина АЕ, Орловская ИВ, Евтеева НВ, Рюмина ИИ. Диагностика и лечение внутрисердечных тромбов у новорожденных детей с наследственной гематогенной тромбофилией. *Акуш и гин* 2011; (6): 129–132 [Perepelkina AE, Orlovskaya IV, Evteeva NV, Ryumina II. Diagnostika i lechenie vnutriserdechnykh trombov u novorozhdenykh detei s nasledstvenoi trombofiliei. *Akusherstvo i ginekologiya* 2011; (6): 129-132]
4. Monagle P, Adams M, Mahoney M et al. Outcome of pediatric thromboembolic disease: a report from the Canadian Childhood Thrombophilia Registry. *Pediatr Res* 2000; 47: 763–766
5. Козловская НЛ, Котлярова ГВ, Боброва ЛА, Сафонов ВВ. Двусторонняя окклюзия почечных артерий с восстановлением функции почек после длительной терапии программным гемодиализом у пациента с генетической формой тромбофилии. *Нефрология и диализ* 2008; (2): 151–159 [Kozlovskaya NL, Kotlyarova GV, Bobrova LA, Saphonov VV. Dvustoronyaya oklyuziya pochechnykh arteriy s vostanovleniem funktsii pochk po sle dlitelnoi terapii programnym gemodializom u patsienta s geneticheskoi formoi trombofilii. *Nefrologiya i dializ* 2008; (2): 151-159]
6. Raife TJ, Lentz SR, Atkinson BS et al. Factor V Leiden: a genetic risk factor for thrombotic microangiopathy in patients with normal von Willebrand factor-cleaving protease activity. *Blood* 2002; 99: 437–442

Сведения об авторах:

Проф. Ни Антонина
690990, Россия, г. Владивосток, пр. Острякова, д. 2. Тихоокеанский государственный медицинский университет, кафедра педиатрии. Тел.: (423) 245-17-02, E-mail: neeant56@mail.ru

Prof. Antonina Ni MD, PhD, DMedSci.

Affiliations: 690990, Russia, Vladivostok, Ostryakova st., 2 Pacific State Medical University Department of Pediatric. Phone: (423) 245-17-02; E-mail: neeant56@mail.ru

Проф. Шуматова Татьяна Александровна
690990, Россия, г. Владивосток, пр. Острякова, д. 2. Тихоокеанский государственный медицинский университет, кафедра педиатрии. Тел.: (423) 245-17-02, E-mail: shumatov@mail.ru

Prof. Tatyana A. Shumatova MD, PhD, DMedSci.

Affiliations: 690990 Russia, Vladivostok, Ostryakova st., 2 Pacific State Medical University Department of Pediatric. Phone: (423) 245-17-02; E-mail: shumatov@mail.ru

Проф. Лучанинова Валентина Николаевна
690990, Россия, г. Владивосток, пр. Острякова, д. 2. Тихоокеанский государственный медицинский университет, научный отдел. Тел.: (423) 245-17-02, E-mail: lvaln@mail.ru

Prof. Valentina N. Luchaninova MD, PhD, DMedSci.

Affiliations: 690990 Russia, Vladivostok, Ostryakova st., 2 Pacific State Medical University Department of Pediatric. Phone: (423) 245-17-02; E-mail: lvaln@mail.ru

Гривкова Екатерина Владимировна
690091, Россия, г. Владивосток, ул. Уборевича, д. 30/37. Краевой клинический центр специализированных видов медицинской помощи, отделение детской кардиологии и сердечно-сосудистой хирургии. Тел.: (423) 243-74-13; E-mail: sova31@yandex.ru

Ekaterina Grivkova

Affiliations: 690091, Russia, Vladivostok, Uboevicha st., 30/37. Regional clinical center of specialized types of medical care Department of Pediatric cardiology and cardiovascular surgery. Phone: (423) 243-74-13; E-mail: sova31@yandex.ru

Семешина Ольга Владимировна
690990, Россия, г. Владивосток, пр. Острякова, д. 27. Краевая детская клиническая больница №1, отделение нефрологии. Тел.: (423) 245-54-43; E-mail: sova31@yandex.ru

Olga Semeshina MD, PhD

Affiliations: 690990, Russia, Vladivostok, Ostryakova st., 27. Regional children's clinical hospital No. 1, Department of Nephrology. Phone: (423) 245-54-43; E-mail: sova31@yandex.ru

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Поступила в редакцию: 03.06.2016 г.

Принята в печать: 05.12.2016 г.

© О.Н.Береснева, М.М.Парастаева, 2017
УДК 56 : 92 Быстров

О.Н. Береснева, М.М. Парастаева

ЗАБЫТЫЕ СТРАНИЦЫ ИСТОРИИ: А. П. БЫСТРОВ (1899–1959)

Научно-исследовательский медицинский институт нефрологии Первого Санкт-Петербургского государственного медицинского университета им. акад. И.П. Павлова, Россия

O.N. Beresneva, M.M. Parastaeva

FORGOTTEN PAGES OF HISTORY: A. P. BYSTROV (1899–1959)

Research institute of Nephrology, First Pavlov Saint-Petersburg State Medical University, Russia

РЕФЕРАТ

Статья посвящена выдающемуся ученому-анатому, палеонтологу, доктору биологических наук, подполковнику медицинской службы А. П. Быстрову (1899–1959), который прожил всего 60 лет. Двадцать пять лет он был связан с военным ведомством, два года работал в Москве в Палеонтологическом институте, последние 13 лет жизни преподавал на геологическом факультете Ленинградского государственного университета им. А.А. Жданова.

Ключевые слова: Алексей Петрович Быстров, врач, ученый, история медицины.

ABSTRACT

The article is devoted to the outstanding scientist - anatomist, paleontologist, doctor of biological sciences, lieutenant-colonel of medical service A. P. Bystrov (1899–1959), who lived only 60 years. Twenty-five years he was connected with the military department, two years worked in Moscow in the Paleontological Institute, the last 13 years of his life he taught at the geological faculty of Leningrad state university.

Key words: Aleksey Petrovich Bystrov, medical doctor, scientist, history of medicine.

В своей статье мы хотим рассказать о выдающемся петербургском ученом – враче, анатоме, гистологе, палеонтологе, докторе биологических наук, а также прекрасном художнике и самобытном поэте профессоре Алексее Петровиче Быстрове, имя которого в последние годы оказалось незаслуженно забытым (рис. 1).

А.П. Быстров родился в селе Тарасово Рязанской губернии 1 февраля 1899 года в семье сельского священника. Продолжая семейную традицию, после окончания сельской школы в 11 лет он поступил в духовное училище, а затем в Рязанскую духовную семинарию, которую весной 1918 г. закрыло революционное правительство. В 1921 г. после службы в Красной армии А. Быстров поступает в Военно-медицинскую академию (ВМА) в Петрограде. Если бы не счастливый случай, то не видать бы сыну священника вуза, тем более медицинского. Важную роль при поступлении сыграл тот факт, что к заявлению он приложил рукопись юношеского «исследования»

о происхождении человека (три толстых тетради с каллиграфически выполненным текстом и авторскими рисунками).

Первые свои впечатления о студенческой жизни в ВМА Быстров описал в воспоминаниях «Нотосум» («Я – человек»): «Скоро нам впервые выдали обмундирование. Тут было все, что нужно человеческому существу. Я получил большую, неуклюжую, но новую шинель, шлем из серого сукна с большой красной звездой, тяжелые сапоги с широкими голенищами. Кстати сказать, когда я впервые появился в них на лекции, товарищи справедливо прозвали меня “котом в сапогах”» [1].

Еще в период учебы в ВМА А.П. Быстров написал и опубликовал в журналах «Искра» и «Искра науки» несколько популярных статей (1923–1926 гг.), которые иллюстрировал своими рисунками: «Лицо доисторического человека», «Происхождение лошади», «Ископаемые животные», «Родословная человека». Способности к рисованию были у него наследственными. Он писал: «Мой дед немного рисовал, отец рисует хорошо, и в родне матери тоже были рисующие» [1]. Еще в IV классе Духовного училища А.П. Быстров получил серьезный заказ – по просьбе учителя при-

Береснева О.Н. 197022, Россия, Санкт-Петербург, ул. Л.Толстого, д. 17, корп. 54. Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова, Научно-исследовательский институт нефрологии, лаборатория клинической физиологии почек. Тел.: (812) 346-39-26, E-mail beresnevaolga@list.ru



Рис. 1. А.П. Быстров (1899–1959).

родоведения рисует собак, каракатицу и спрута для учебных пособий. Врожденным был и литературный дар. В детстве он каждый вечер рассказывал сказки своим братьям. В стенах училища он этот дар усовершенствовал – зарабатывал деньги написанием сочинений для лодырей. За год заработал 21 руб. 50 коп.

Несмотря на свое увлечение ископаемыми животными, А.П. Быстров оставался врачом. Еще в период учебы на старших курсах ВМА его попросили помочь ухаживать за умирающей от туберкулеза девушкой. Врачи не надеялись на ее выздоровление. Девушка была голубоглазой блондинкой с толстыми косами до колен. А.П. Быстров дал себе слово сделать все, чтобы вылечить ее. Был разработан строгий режим дня, диета, и девушка выжила (на всю жизнь осталось только легкое покашливание). Впоследствии Гильда (так звали пациентку) стала женой Алексея Петровича. Выздоровление больной, которую считали обреченной, привело к тому, что туберкулезные больные из дома, где жил А.П. Быстров, стали лечиться у него. До войны каждое воскресенье он кого-то выслушивал, давал рекомендации по лечению болезни. К клятве Гиппократов А.П. Быстров относился серьезно.

По окончании учебы в 1926 г. А.П. Быстрова назначают ординатором Центрального Красноармейского госпиталя. За год он поработал на всех отделениях и написал две статьи, которые опубликовал в немецких журналах: «Случай диафрагмальной грыжи у собаки» (1930) и «К вопросу об ассимиляции и манифестации атланта» (1931). С осени 1929 г. А.П. Быстров становится ассистентом кафедры нормальной анатомии ВМА. В эти годы основные научные интересы Алексея Петро-

вича связаны с анатомией человека. Результаты исследований молодой ученый обобщил в статьях «Значение системы фасциальных вместилищ в методе местной инфильтрационной анестезии» (1932) и «О рациональном снаряжении санитаров носильщиков в РККА» (1933). А.П. Быстров также интересуется вопросами происхождения человека и эволюцией позвоночных в целом. Племянница Алексея Петровича В.И. Исси вспоминает, что в довоенные годы А.П. Быстров до позднего вечера пропадал в анатомичке, «...он весь пропах формалином, а его коллекция черепов с атавистическими признаками все пополнялась и пополнялась. Черепа в нашей квартире стояли везде; на письменных столах, на полках между книг, на подоконниках, а особенно ценные экземпляры заполняли полки переоборудованного для этих целей большого платяного шкафа» [2]. Увлекаясь художественной фотографией, А.П. Быстров составлял композиции, в которых непременно были черепа (рис. 2).

Вероятно, работа с черепами и привела его в палеонтологию. Уже с 1932 г. А.П. Быстров обращается к систематическим занятиям палеонтологией позвоночных, изучает коллекции ископаемых амфибий, рептилий и млекопитающих Палеонтологического института АН СССР, изготавливает реконструкции, помогает оформлять витрины музея.

Наличие целого ряда научных публикаций позволяет ему в 1935 г. получить степень кандидата медицинских наук без защиты диссертации. Однако А.П. Быстров все сильнее увлекается проблемами морфологии ископаемых позвоночных, и палеонтология становится для него основным научным предметом. В 1937 г. он оставляет ВМА и переезжает в Москву, где работает старшим на-



Рис. 2. А.П. Быстров и его коллекция.

учным сотрудником отдела низших позвоночных. В это время заведующим данного отдела был И.А. Ефремов. Вместе они выполнили работу «Бентозухус. Лабиринтодонт из эотриаса р. Шарженги», которая в 1945 г. была удостоена премии им. акад. А. Борисяка (5 000 рублей на двоих). А.П. Быстров и И.А. Ефремов были не только коллегами, но и друзьями, и после ухода А.П. Быстрова из института их связывала многолетняя переписка. В память о совместной работе о бентозухусе, Алексей Петрович подписывал письма «подполковник Зух». И.А. Ефремов выяснил происхождение слова «зух» и написал А.П. Быстрову, что оно происходит от египетского слова «зухи» (крокодил). Когда греки захватили Египет и познакомились с крокодилами, это слово вошло в греческий язык и превратилось в «зухос», приняв греческое окончание. Латинизируя данное слово, Брум получил загадочное «зухус», которого нет ни в одном из словарей. «Итак, – писал И.А. Ефремов своему другу, – Ваше прозвище, надо сказать, довольно почетно, как по древности происхождения, так и по животному, которое обозначает» [3].

И.А. Ефремов наделил чертами друга и героев своих произведений – врача Гирина в «Лезвии Бритвы» и Шатрова в «Звездных кораблях»: «Необычайно ясные глаза Шатрова блестели под густыми бровями. Высокий лоб мыслителя, квадратные челюсти и резко очерченные ноздри усиливали общее впечатление незаурядной умственной силы, придавая профессору черты фанатика» [4]. А.П. Быстров же, посылая И.А. Ефремову в подарок перчатки 7 ноября 1943 г. написал стихотворение «Письмо», которое посвятил своему другу:

«... Хоть прежде мы дрались от скуки,
Но лучше жить, не ссорясь впредь.
Поверь, твои большие руки
Мне просто хочется согреть.
Они ведь сделали немало
В былое время мне добра,
А что дрались с тобой, бывало,
О том забыть давно пора...»

По официальной версии в 1939 году из-за неустойчивости с жильем А.П. Быстров возвращается в Ленинград на кафедру нормальной анатомии Военно-морской медицинской академии (1939–1945). Его избирают профессором кафедры, но палеонтологические исследования не прекращает. В Зоологическом институте Академии наук Алексей Петрович защищает докторскую диссертацию на тему «Структура зубов крассоптеригий и лабиринтодонтов» (1940). Профессор А. Рябинин отметил в отзыве, что «...работа А.П. Быстрова являет-

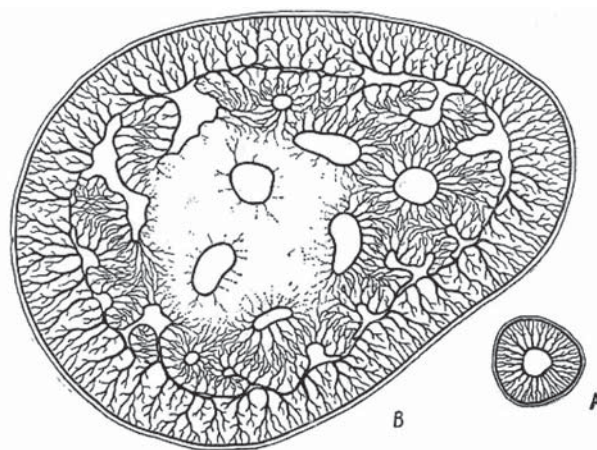


Рис. 3. Зуб Dipteridus (А.П. Быстров, 1942). А – поперечный разрез шагренового зуба, В – поперечный разрез основания небного зуба.

ся выдающимся явлением в нашей палеонтологической и, вероятно, гистолого-одонтологической литературе». Эта работа была иллюстрирована рисунками автора. Академик А.А. Борисяк писал, что рисунки Быстрова «...не имеют себе равных в известной до сего времени литературе и по качеству, детальности и точности изображения сами по себе представляют важное научное достижение» [5].

Начинается война. Вместе с другими сотрудниками академии 1 декабря 1941 г. А.П. Быстров выходит из блокадного Ленинграда по льду Ладожского озера, эвакуируется в г. Киров, где работает в госпитале. Научную деятельность он не прекращает даже в годы войны. За эти годы им исследовано 4,5 тысячи человеческих черепов. В 1943 году А.П. Быстрову присваивают звание подполковника медицинской службы, за 20-летнюю службу в армии награждают орденом Красного Знамени. В 1945 году, учитывая научные заслуги Алексея Петровича, ученый совет при начальнике медико-санитарного управления ВМФ выдвинул его кандидатом в члены-корреспонденты Академии медицинских наук. Однако избрание не состоялось.

Труды А.П. Быстрова по морфологии рыб, амфибий и рептилий принесли ему мировое признание. Им опубликовано более 60 научных работ, среди которых монографии, статьи, научно-популярные заметки. 12 работ опубликовано в ведущих научных журналах на немецком и английском языках. А.П. Быстров был прекрасным анатомом и приводил в своих работах точные описания деталей строения позвоночных, а его реконструкции ископаемых животных поражают фундаментальностью биологической подготовки

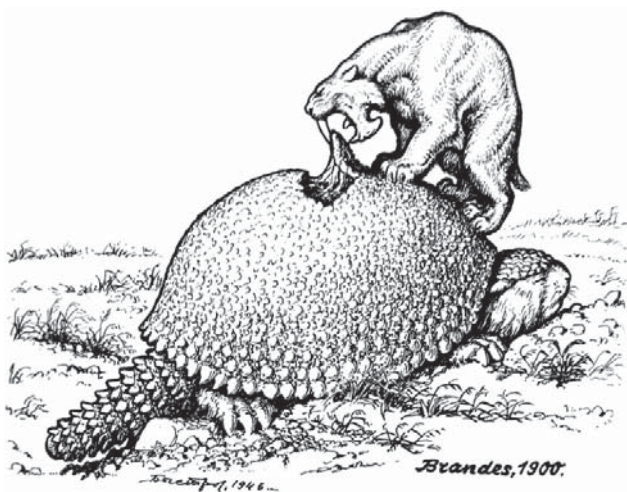
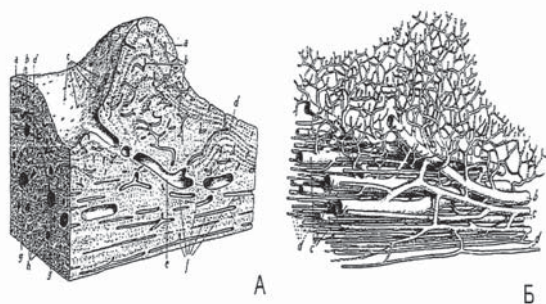


Рис. 4. Реконструкция саблезубого тигра, нападающего на черепаху. Иллюстрация к статье «Саблезубые тигры» (1950).



Покровная кость черепа стегоцефала *Benthosuchus* (Bystrow, 1945), А – сечения кости, Б – система васкулярных каналов внутри кости

Рис. 5. Морфологическое строение черепа стегоцефала.

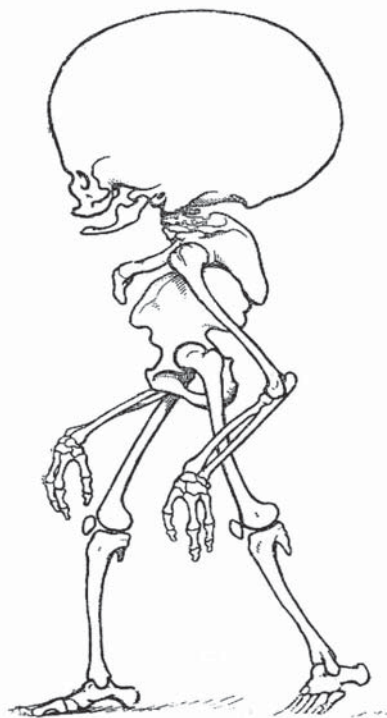


Рис. 6. Скелет человека будущего (*Homo sapientissimus*).

автора (рис. 4). Иногда даже трудно разделить в его морфологических работах, где кончается ученый и начинается иллюстратор и что ценнее – его блестящие точные описания или рисунки, часто говорящие больше, чем целый том описательных деталей.

Пожалуй, самый существенный вклад Алексея Петровича Быстрова внес в развитие гистологического направления в палеонтологии. Еще на ранних этапах развития палеонтологических исследований ученые обращали внимание на внутреннее строение скелетных тканей древних позвоночных. В монографиях Л. Агасси (1844) и Х. Пандера (1856, 1857) не только давалось описание внешнего облика скелета ископаемых бесчелюстных рыб, но и приводилась характеристика скелетных тканей. Палеонтологи того времени имели классическое образование и хорошо разбирались в анатомии. Однако в последующее время узкая специализация ученых привела к тому, что при детализации описаний внешней морфологии часто не учитывалось гистологическое строение скелета. Имея медицинское образование, А.П. Быстров хорошо разбирался в гистологии и, описывая скелетные элементы, уделял особое внимание деталям строения тканей. Часть его работ посвящены сравнительной гистологии и эволюции покровного скелета от самых древних бесчелюстных до современных млекопитающих и включают собственные рисунки автора (рис. 5). Кроме того, А.П. Быстров одним из первых описал особенности патологий у ископаемых позвоночных с объяснением причин их возникновения.

А.П. Быстров – талантливый художник-самоучка, сначала художник-анатом, потом художник-морфолог, в изобразительном искусстве обязанный только самому себе, своему трудолюбию. Он не боялся по несколько раз переписывать свои рукописи, по несколько раз делать заново свои рисунки, написанные обычно тушью «черным по белому». А.П. Быстров обладал литературным дарованием. В его работах нет вычурных выражений. Все им написанное читается легко – и серьезные научные монографии, и научно-популярные заметки, стихи. Слово и изображение легко вступают во взаимодействие, дополняют и оттеняют друг друга, помогают друг другу. Некоторые рисунки имеют не подсобное, а самостоятельное значение: произведения графического искусства, обладающие главным качеством этого искусства, – чувством живой линии. Линейный язык Быстрова-художника, отточенный многолетней практикой, уверенный и свободный. Легким

уверенным росчерком изображает он и фигуры животных в сложных ракурсах, например саблезубых тигров в статье [6], посвященной этим ископаемым животным (рис. 4). В рисовании животных А.П. Быстров достигает большого мастерства. Линиями выражается и движение. От наблюдательного взгляда ученого не ускользают и юмористические черты жизни животных.

В 1957 году, незадолго до смерти ученого, вышла монография «Прошлое, настоящее, будущее человека» [7]. В этой книге на основании сравнительно-анатомического анализа скелетного материала он пришел к выводу, что «...в настоящее время можно совершенно не сомневаться в том, что эволюционное развитие человека давно остановилось», то есть, что человек будущего не окажется однопалым большеголовым карликом. Художник по натуре, Быстров не мог отказать себе в удовольствии изобразить то, к чему привело бы развитие «эволюционных тенденций», которые представлялись некоторым антропологам и биологам, в частности Д.Б. Холдейну. Так возник знаменитый гипотетический скелет *Homo sapientissimus* – человека будущего в исполнении А.П. Быстрова (рис. 6). Быстров-художник намеренно довел до логического (абсурдного) завершения все те крайние тенденции, которые якобы вытекали из отклонений в строении человеческого скелета. Сам он не придавал значения своему созданию. Более того, он полагал, что эволюция человека в силу его социального развития уже завершилась, а все «тенденции» в последующем развитии скелета не приведут к существенным изменениям внешнего облика человека будущего.

А.П. Быстров снабжал рисунками не только свои публикации. Он иллюстрировал руководства и учебники по анатомии человека, в том числе трехтомную «Анатомию человека» В.Тонкова (1931–1933). Алексей Петрович был также привлечен в качестве художника-консультанта при оформлении витрин Палеонтологического института. Кроме научных иллюстраций, А.П. Быстров выполнял рисунки на свободную тему, писал басни и стихи, которые также часто сопровождал своими рисунками. В качестве примера можно привести рисунки к стихотворению «Причины эволюции и вымирания стегоцефалов» (рис. 7). О шаржах на коллег, нарисованных Быстровым, долго рассказывали в палеонтологических кругах. В его рисунках-шаржах, выполненных тушью, много шутливого, юмористического.

Многие свои письма к И.А. Ефремову А.П. Быстров сопровождал рисунками-иллюстрациями.



Рис. 7. Фрагмент стихотворения «Причины эволюции и вымирания стегоцефалов» с рисунками А.П.Быстрова.

В одном из писем 1945 г. он предложил возможную модель внешнего вида уранита – инопланетянина, которая впоследствии была использована И.А. Ефремовым в повести «Звездные корабли» (1947) [4]. По задумке автора этот череп был не из кости, а из перламутра, как ракушка, поэтому он безукоризненно сохранился. Носовые кости у него редуцированы, зубов нет, есть роговой чехол, что, по словам А.П. Быстрова, давало возможность есть мясо, рыбу и огурцы. Это и «человек», и не человек.

Очень часто А.П. Быстров вкладывал в письма забавные рисунки для сына И.А. Ефремова Алана Ивановича. Эти рисунки отвечали трем основным фантастическим темам: изображения животных, часто ископаемых, встречи с ними (первая тема). Вторая тема – вымышленное домашнее существо – Шиц. Это вроде своеобразного домовенка, чем-то напоминающего лори и тушканчика. Шиц – существо доброе, но безалаберное, подражающее взрослым людям (пытается курить, пробует вино) (рис. 8). И наконец, третья тема – мифический ужасный «Людячий хорик», который охотится на непослушных мальчиков, которым в



Рис. 8. Домовенок Шиц.

последний момент все же удается спастись от его лап.

Следует также отметить, что А.П. Быстров был блестящим педагогом и последние 13 лет своей жизни после увольнения в запас проработал на геофаке ЛГУ. Он был избран профессором и возглавил лабораторию палеонтологии. В сущности, он воссоздал лабораторию, которая была переведена из Москвы в Ленинградский университет в 1940 г., но во время войны прекратила свою работу [8]. Студенты геологического факультета считали Алексея Петровича одним из лучших лекторов университета: «... у него было что-то свое, которое нельзя выразить словами, которое только он имел. Какая бы неинтересная лекция не была, он мог сделать из нее поэму» [5]. И.В. Исси отмечала, что «...если бы дядя стал священником, он прославился бы своими проповедями, так как умел говорить очень образно и убедительно» [2].

Его друзья и ученики вспоминали, что А.П. Быстров был широко эрудированным человеком. Он любил все – от античности до наших дней, мог читать «Илиаду» Гомера и сонеты Шекспира как самый лучший литератор, хорошо знал музыку индийского танца и музыку симфоний Шостаковича. А.П. Быстров трепетно относился к русскому языку и самыми русскими писателями считал Лескова и Шишкова. Среди ученых особенно почитал в XIX веке Дарвина, Менделя и Фрейда. «Первого – за блестящее обобщение предшествующих и собственных исследований, второго – за блестящее начало новой науки, а третьего – за глубокое проникновение в психологию человека, в чем убедился во время дежурств в психиатрических палатах» [2].

Талантливый ученый и художник А.П. Быстров скончался в 1959 году (похоронен на Серафимовском кладбище в Санкт-Петербурге). Со временем снесли дом, в котором он жил, но память о нем увековечена в названиях ископаемых животных и географических объектов на карте мира (мыс Быстрова в Баренцевом море на острове Джексона и скала в Антарктиде на Земле королевы Мод, получившая название в 1966 году), а также в произведениях И.А. Ефремова. Его научные труды продолжают цитировать отечественные и иностранные ученые.

БЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Быстров А.П. *Ното сум...* Воспоминания о детстве,

учёбе, работе в Академии. ВМедА, СПб АРАН, СПб., 2013; 336 [Byistrov AP. *Homo sum...* Vospomnaniya o detstve, uchyobe, rabote v Akademii. VMedA, SPb AРАН, SPb., 2013; 336]

2. Исси ИВ. *О моём дяде, Алексее Петровиче Быстрове (рукопись)*. <http://iae.makorzh.ru/Bystrow/issi.htm> [Issi IV. *O moyom dyade, Aleksee Petroviche Byistrove (rukopis)*. <http://iae.makorzh.ru/Bystrow/issi.htm>]

3. Ефремов ИА. Иван Антонович Ефремов: переписка с учёными, неизданные работы. В: Бойко НВ, ред. *Научное наследство*. Наука, М., 1994; 22: 286 [Efremov IA. Ivan Antonovich Efremov: perepiska s uchYonyimi, neizdannyye raboty. V: Boyko NV, red. *Nauchnoe nasledstvo*. Nauka, M., 1994; 22: 286]

4. Ефремов ИА. *Звездные корабли*. М., 1948; 90 [Efremov IA. *Zvezdnyie korabli*. M., 1948; 90]

5. Иодко ОВ. Подполковник, художник, палеонтолог, профессор А. П. Быстров. В: Тункина ИВ, ред. *Академический архив в прошлом и настоящем: Сборник научных статей к 280-летию Архива Российской академии наук*. Нестор-История, СПб., 2008; 392-413 [Iodko OV. Podpolkovnik, hudozhnik, paleontolog, professor A. P. Byistrov. V: Tunkina IV, red. *Akademicheskii arhiv v proshlom i nastoyaschem: Sbornik nauchnykh statey k 280-letiyu Arhiva Rossiyskoy akademii nauk*. Nestor-Istoriya, SPb., 2008; 392-413]

6. Быстров АП. Саблезубые тигры. *Природа* 1950; (12): 30-37 [Byistrov AP. *Sablezubyye tigryi*. *Priroda* 1950; (12): 30-37]

7. Быстров АП. *Прошлое, настоящее, будущее человека*. Медгиз, М., 1957; 314 [Byistrov AP. *Proshloe, nastoyaschee, buduschee cheloveka*. Medgiz, M., 1957; 314]

8. Иванов АО. Алексей Петрович Быстров. В: *Геологический факультет. LXXV лет в очерках жизни и творчества преподавателей*. СПбГУ, СПб., 2008; 68-74 [Ivanov AO. *Aleksey Petrovich Byistrov. V: Geologicheskiiy fakultet. LXXV let v ocherkakh zhizni i tvorchestva prepodavateley*. SPbGU, SPb., 2008; 68-74]

Сведения об авторах:

Береснева Ольга Николаевна, канд. биол. наук
197022, Россия, Санкт-Петербург, ул. Л. Толстого, д. 17, корп. 54. Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова, Научно-исследовательский институт нефрологии, лаборатория клинической физиологии почек. Ст. научн. сотр. Тел.: (812) 346-39-26, E-mail beresnevaolga@list.ru

Olga N. Beresneva – PhD, senior researcher
Affiliation: 197022 Russia, St-Petersburg, L.Tolstoy st., 17, build. 54 First Pavlov St.-Petersburg State Medical University Institute of Nephrology Laboratory of Clinical Physiology of the Kidney. Phone (812)346-39-26; E-mail beresnevaolga@list.ru

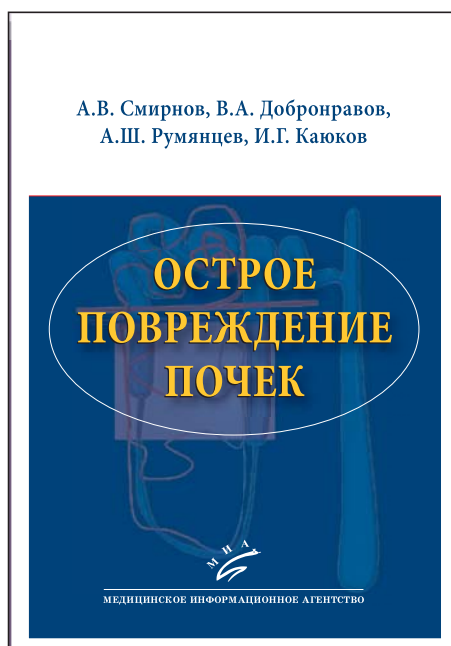
Парастаева Марина Магрезовна, канд. биол. наук
197022, Россия, Санкт-Петербург, ул. Л. Толстого, д. 17, корп. 54. Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова, Научно-исследовательский институт нефрологии, лаборатория клинической физиологии почек. Ст. научн. сотр. Тел.: (812) 346-39-26, E-mail parastaeva@list.ru

Marina M. Parastaeva – PhD, senior researcher
Affiliation: 197022, Russia, St-Petersburg, L.Tolstoy st., 17, build. 54 First Pavlov St.-Petersburg State Medical University Institute of Nephrology Laboratory of Clinical Physiology of the Kidney. Phone (812)346-39-26; E-mail parastaeva@list.ru

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Поступила в редакцию: 07.06.2016 г.

Принята в печать: 05.12.2016 г.



Глава 1.	Концепция, классификации, эпидемиология ОПП	
	(И.Г. Каюков, А.В. Смирнов).....	11
1.1.	Концептуальные проблемы ОПП	11
1.2.	Эпидемиология ОПП	21
1.3.	Исходы и прогноз ОПП.....	24
	Литература.....	27
Глава 2.	Обзор патофизиологии острого повреждения почек	
	(В.А. Добронравов)	30
2.1.	Факторы, определяющие клубочковую фильтрацию	31
2.2.	Преренальное ОПП (преренальная азотемия).....	35
2.3.	Тубулярный некроз	40
2.3.1.	Механизмы ишемического повреждения тубулярного эпителия (ишемический тубулярный некроз).....	40
2.3.2.	Механизмы токсического повреждения тубулярного эпителия ОПП (токсический тубулярный некроз)	52
2.3.3.	Пигментный острый тубулярный некроз.....	59
2.3.4.	Повреждение и регенерационные процессы при тубулярном некрозе	63
2.4.	Механизмы ОПП при повреждении клубочка (гломерулярное ОПП).....	65
2.4.1.	ОПП при воспалительном поражении клубочков	65
2.4.2.	ОПП при тромботической микроангиопатии	68
2.5.	ОПП на фоне интерстициального воспаления (острый интерстициальный нефрит)	71
2.6.	Обструкция оттока мочи как причина ОПП	74
	Литература.....	76

А.В. Смирнов, В.А. Добронравов, А.Ш. Румянцев, И.Г. Каюков
ОСТРОЕ ПОВРЕЖДЕНИЕ ПОЧЕК

Глава 3. Клиника и диагностика острого повреждения почек (А.В. Смирнов).....	80
3.1. Методологические принципы клинической диагностики острого повреждения почек. Концепция континуума клинической диагностики	80
3.2. Предиктивная диагностика острого повреждения почек	84
3.2.1. Клиническая эпидемиология вне- и внутрибольничного острого повреждения почек.....	84
3.2.2. Факторы риска и ассоциированные состояния при остром повреждении почек.....	87
3.2.3. Значение биомаркеров в предиктивной диагностике острого повреждения почек (Я.Ю. Пролетов, Е.С. Саганова, О.В. Галкина)	94
3.3. Презентационная диагностика острого повреждения почек.....	106
3.3.1. Варианты клинической презентации острого повреждения почек.....	107
3.3.2. Семиологическая дифференциальная диагностика симптома олиго-/анурии.....	110
3.3.3. Диагностика неолитургических вариантов острого повреждения почек. Дифференциальная диагностика ОПП и ХБП.....	147
3.3.4. Клиническое течение, осложнения и прогноз острого повреждения почек.....	149
Литература.....	194
Глава 4. Клинические синдромы острого повреждения почек (А.В. Смирнов).....	207
4.1. Клинические синдромы гипоперфузии почек.....	207
4.1.1. Патогенетические факторы гипоперфузии почек. Понятие о шоке.....	207
4.1.2. Гиповолемический синдром.....	217
4.1.3. Кардиоренальные синдромы	228
4.1.4. Синдром интраабдоминальной гипертензии	238
4.1.5. Гепаторенальный синдром (А.Ш. Румянцев).....	242
4.1.6. Острый макроваскулярный синдром	252
4.1.7. Острый ишемический тубулярный некроз и острый кортикальный некроз	254
4.2. Гломерулярные синдромы при остром повреждении почек	255
4.2.1. Острый и быстро прогрессирующий нефритические синдромы.....	256
4.2.2. Острый микроваскулярный синдром.....	267
4.3. Тубулоинтерстициальные синдромы острого повреждения почек	280
4.3.1. Клинико-морфологические корреляции при поражении тубулоинтерстиция	280
4.3.2. Синдром острого токсического тубулярного некроза	283
4.3.3. Острый гем-пигментный синдром	286
4.3.4. Острый тубулоинтерстициальный нефритический синдром.....	295
Литература.....	298

А.В. Смирнов, В.А. Добронравов, А.Ш. Румянцев, И.Г. Каюков
ОСТРОЕ ПОВРЕЖДЕНИЕ ПОЧЕК

Глава 5.	Общие принципы лечения и профилактики ОПП (А.Ш. Румянцев).....	305
5.1.	Профилактика ОПП.....	305
5.2.	Лечение преренального ОПП	320
5.3.	Лечение ренального ОПП.....	329
5.4.	Лечение постренального ОПП	333
5.5.	Нутритивная поддержка при ОПП	334
5.6.	Заместительная почечная терапия при ОПП	339
5.7.	Перспективы профилактики и лечения ОПП	350
	Литература.....	352
Глава 6.	Частные вопросы диагностики и лечения острого повреждения почек.....	357
6.1.	Особенности острого повреждения почек у детей (Н.Д. Савенкова, М.А. Чемоданова)	357
6.1.1.	Терминология и классификация ОПП у детей.....	357
6.1.2.	Эпидемиология ОПП у детей	359
6.1.3.	Этиология ОПП у детей.....	359
6.1.4.	Диагностика ОПП у детей.....	361
6.1.5.	Степени тяжести ОПП у детей.....	364
6.1.6.	Терапия ОПП у детей	365
6.1.7.	Прогноз и исход ОПП у детей.....	368
	Литература	370
6.2.	Профилактика и лечение ОПП при сепсисе (А.Ш. Румянцев).....	371
6.2.1.	Эпидемиология и определение термина сепсис	371
6.2.2.	Патогенез ОПП при сепсисе	373
6.2.3.	Профилактика сепсиса.....	378
6.2.4.	Профилактика и лечение ОПП при сепсисе.....	379
	Литература	383
6.3.	Профилактика и лечение ОПП при ожоговой болезни (А.Ш. Румянцев).....	383
6.3.1.	Ожоги и ожоговая болезнь	383
6.3.2.	Патогенез ОПП при ожоговой болезни.....	387
6.3.3.	Лечение ожоговой болезни	388
	Литература	392
6.4.	Контраст-индуцированное ОПП (И.Г. Каюков, А.Ш. Румянцев)	393
6.4.1.	Терминология и определения	393
6.4.2.	Этиопатогенез	394
6.4.3.	Эпидемиология	395
6.4.4.	Клиника и диагностика.....	396
6.4.5.	Профилактика и лечение.....	397
6.4.6.	Заключение	411
	Литература	412
6.5.	Острое повреждение почек при лептоспирозе (Т.В. Антонова, И.Г. Каюков).....	415
	Литература	428
6.6.	Острое повреждение почек при хантавирусных инфекциях (И.Г. Каюков, Т.В. Антонова).....	430
	Литература	444
6.7.	Острое повреждение почек после трансплантации гемопозитических стволовых клеток (К.А. Смирнов)	446
	Литература	467
	Приложение (О.В. Галкина, И.Г. Каюков)	472

Журнал «Нефрология» публикует сообщения по актуальным вопросам клинической и экспериментальной нефрологии и смежных областей (физиология и патология водно-солевого гомеостаза, состояние почек при других заболеваниях и т.д.). Кроме того, в каждом номере представлен раздел «Журнал в журнале», в котором публикуются сообщения по актуальным проблемам урологии и гериатрической нефрологии. С 2013 г. журнал издается в шести номерах. Три номера журнала – тематические:

№2 представляет материалы к Всемирному Дню Почки (выпускающий редактор д-р мед. наук профессор Бобкова Ирина Николаевна);

в №3 размещаются публикации нефрологов-педиатров (выпускающий редактор д-р мед. наук профессор Савенкова Надежда Дмитриевна);

в №5 – публикации нефрологов Южного и Северо-Кавказского Федеральных округов РФ (выпускающий редактор д-р мед. наук профессор Батюшин Михаил Михайлович).

Журнал представляет информацию в следующем виде:

- Передовые статьи
- Обзоры и лекции
- Оригинальные статьи
- Краткие сообщения
- Наблюдения из практики
- Методические сообщения

Дискуссия и информация (дискуссионные статьи, рецензии, письма в редакцию, сообщения о планах проведения конференций, симпозиумов, съездов нефрологов в России и за рубежом, отчеты о них, аннотации новых книг по нефрологии и т.д.)

Материалы для последипломного образования по нефрологии

- Официальные документы
- Юбилей
- Реклама

В разделе «Передовые статьи» публикуются работы, имеющие, по мнению Редакции, важное научно-практическое или теоретическое значение.

Все представляемые материалы рецензируются и обсуждаются Редакционной Коллегией.

К публикации в журнале принимаются оригинальные статьи, выполненные на современном методическом и методологическом уровне, с соблюдением «Этических принципов проведения научных медицинских исследований с участием человека» и в соответствии с «Правилами клинической практики в Российской Федерации», все упомянутые в работе люди должны дать информированное согласие на участие в исследовании. Научно-исследовательские проекты, требующие использования экспериментальных животных, должны выполняться с соблюдением принципов гуманности, изложенных в директивах Европейского сообщества (86/609/ЕЕС) и Хельсинкской декларации, в соответствии с «Правилами проведения работ с использованием экспериментальных животных».

Все медикаменты и изделия медицинского назна-

чения, используемые в исследованиях, должны иметь соответствующую регистрацию и сертификаты.

При публикации результатов клинического исследования (научное исследование с участием людей, которое проводится с целью оценки эффективности и безопасности лекарственного препарата) необходимо указание на разрешение соответствующего этического комитета.

Средний срок публикации от момента получения рукописи составляет не менее 6 месяцев. Как правило, статьи, направленные в журнал, публикуются в порядке поступления в Редакцию. *При прочих равных условиях подписчики (по предоставлению ксерокопии подписного абонемента) имеют право на первоочередное размещение материалов.* При этом преимущество отдается подписчикам журнала, являющимся докторантами, аспирантами или соискателям. Также вне очереди могут быть опубликованы статьи, подготовленные по заказу Редакции журнала «Нефрология» или по индивидуальной договоренности с редакцией журнала «Нефрология» на платной основе.

Общие правила. Рукопись статьи должна быть представлена зав. редакцией Карунной Анне Викторовне в двух экземплярах, напечатанной шрифтом не менее 12-го кегля через 2 интервала на одной стороне белой бумаги формата А4 (210×295 мм) с полями в 2,5 см по обе стороны текста, продублирована на электронном носителе или дополнительно прислана по электронной почте. Допустимо направление рукописей только по электронной почте (journal@nephrolog.ru). Однако каждый такой случай должен быть предварительно согласован с Редакцией.

Рукопись статьи должна включать В ОДНОМ ФАЙЛЕ: 1) титульный лист на русском и английском языках; 2) реферат на русском и английском языках; 3) ключевые слова на русском и английском языках; 4) текст статьи; 5) таблицы; 6) иллюстрации; 7) подписи к иллюстрациям; 8) библиографический список; 9) сведения о конфликте интересов; 10) сведения о каждом из авторов (аффилиацию).

Титульный лист должен содержать на русском и английском языках: 1) фамилию, имя, отчество всех авторов (полностью); 2) название статьи, которое должно быть информативным, достаточно кратким и соответствовать ее содержанию; 3) полное название учреждения и подразделения (кафедры, лаборатории и т.д.), где работает каждый из авторов. Аббревиатуры, например, НИИ, ПСПбГМУ и т.д. недопустимы; 4) контактные данные (страна, почтовый адрес учреждения с индексом, подразделение, должность, адрес электронной почты, телефон).

Сведения об авторах необходимо приводить в соответствии со следующим образцом:

Сведения об авторах:

Проф. Кротов Михаил Петрович

Россия, 197022, Санкт-Петербург, ул. Л. Толстого, д. 17, корп. 54. Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова, кафедра пропедевтики внутренних болезней, профессор. Тел.: +7(812) 346-39-26, E-mail: krotov@mail.ru

Prof. Mikhail P. Krotov MD, PhD, DMedSci.

Affiliations: Russia, 197022 Saint-Petersburg, L. Tolstoy str., 17, build. 54, First Pavlov Saint-Petersburg State Medical University, Department of Propedeutics of Internal Diseases, professor. Phone +7(812) 346-39-26, E-mail krotov@mail.ru

Доц. Сергеев Роман Викторович, канд. мед. наук

Россия, 198125, Санкт-Петербург, Наб. реки Фонтанки, д.154. Северо-Западный региональный эндокринологический центр Санкт-Петербургского многопрофильного центра, отделение гемодиализа, руководитель. Тел.: +7 (812) 676-25-13, E-mail: yaddd@yandex.ru.

Associate prof. Roman V.Chernikov MD, PhD.

Affiliations: Russia 198125, Saint-Petersburg, Emb. Fontanka river, 154. Northern-Western regional endocrine center of Saint-Petersburg multidisciplinary center Hemodialysis unit, chair. Phone: +7(812)6793597 E-mail: serg@mail.ru.

Следует указать, с кем из авторов Редакция и читатели могут вести переписку. Поскольку информация о контактном лице размещается в журнале, не рекомендуется указывать домашние адреса.

Реферат оригинальной статьи должен быть структурированным и включать пять обязательных рубрик: а) введение; б) цель исследования; в) пациенты и методы (материал и методы – для экспериментальных работ); г) результаты; д) заключение. Реферат должен быть информативным, соответствовать содержанию статьи и составлять не более 200–250 слов. После реферата размещаются «ключевые слова» (от 3 до 10 слов), способствующие индексированию статьи в информационно-поисковых системах.

Текст оригинальной статьи должен иметь следующую структуру:

Введение. В нем кратко освещается состояние вопроса со ссылками на наиболее значимые публикации, формулируются необходимость проведения исследования и его цель.

Пациенты и методы (материал и методы – для экспериментальных работ). Приводятся количественные и качественные характеристики больных или других объектов исследования (здоровые люди, экспериментальные животные, патологоанатомический материал и т.д.). Упоминаются все методы исследований, применявшиеся в работе, включая методы статистического анализа данных. При упоминании аппаратуры, лекарственных препаратов, компьютерных программ в скобках необходимо указать производителя и страну.

Дается подробное описание статистических методов исследования: название пакета прикладных статистических программ (компания, страна-производитель); в каком виде представлены центральные тенденции в зависимости от вида распределения показателей; какие использованы критерии при использовании количественных и качественных показателей; какие критерии использованы для оценки силы взаимосвязи между показателями; какие многомерные методы исследования применяли; критерий отклонения нулевой статистической гипотезы.

Результаты. Следует представлять в логической последовательности в тексте, таблицах и на рисунках. В тексте не следует повторять все данные из таблиц и рисунков, надо упоминать только наиболее важные из них. В рисунках не следует дублировать данные, приведенные в таблицах. Величины измерений должны соответствовать Международной системе единиц (СИ), за исключением показателей, традиционно измеряемых в других единицах. Рисунки и таблицы размещаются в тексте статьи в месте их первого упоминания.

Обсуждение. Следует выделить новые и важные аспекты результатов исследования и по возможности сопоставить их с литературными данными, не следует повторять сведения, уже приводившиеся в разделе «Введение», и подробные данные из раздела «Результаты».

Заключение должно кратко суммировать основные итоги работы. В этот раздел можно включить обоснованные рекомендации.

Объединение рубрик (например «Результаты и обсуждение») недопустимо! Подобные статьи не рассматриваются и не рецензируются.

Тексты и рубрикация, а также рефераты обзоров, лекций, дискуссионных статей, наблюдений из практики, методических сообщений могут быть произвольными.

При упоминании фамилий отдельных авторов в тексте им должны предшествовать инициалы (инициалы и фамилии иностранных авторов приводятся в оригинальной транскрипции). Если статья написана более чем двумя авторами, в тексте указывают инициалы и фамилию только первого автора, после которой следует «и соавт.».

В тексте статьи библиографические ссылки даются арабскими цифрами в квадратных скобках. **В библиографический список не рекомендуется включать ссылки на диссертационные работы**, так как подробное ознакомление с ними затруднительно и основные результаты должны быть представлены в открытой печати в виде журнальных статей.

Таблицы. Таблицы располагаются в тексте статьи в месте первого упоминания. Каждая таблица печатается через два интервала и должна иметь название и порядковый номер соответственно первому упоминанию ее в тексте. Каждый столбец в таблице должен иметь краткий заголовок (можно использовать аббревиатуры). Все разъяснения, включая расшифровку аббревиатур, надо размещать в сносках. Необходимо всегда указывать в каком виде представлены в таблице центральные тенденции (средняя арифметическая ± ошибка средней и т.п.), величину показателя статистической значимости.

При наборе таблиц не надо использовать символы, имитирующие линейки (псевдографику, дефис, символ подчеркивания).

Иллюстрации (рисунки, схемы, диаграммы) располагаются в тексте статьи в месте первого упоминания. Они должны быть представлены в электронном виде в формате *TIF, *JPG, а фотографии – только в

формате *TIF. Рисунки не должны быть перегружены текстовыми надписями.

Иллюстрации, как правило, публикуются в черно-белом варианте. *Иллюстрации могут быть опубликованы в цветном формате только за счет авторов.* Авторы, желающие разместить иллюстрации в таком виде, должны предварительно согласовать вопрос с Редакцией.

Подписи к иллюстрациям печатаются через 2 интервала с нумерацией арабскими цифрами, соответствующей номерам рисунков. Подпись к каждому рисунку состоит из его названия и «легенды» (объяснения частей рисунка, символов: стрелок и других его деталей). В подписях к микрофотографиям надо указывать степень увеличения, способ окраски или импрегнации.

Источник финансирования. Приводятся данные об источнике финансирования (если имеется). Например, «Работа выполнена при поддержке Российского фонда фундаментальных исследований (гранты № 97-04-49434 и 00-04-49548)».

Конфликт интересов. В соответствии с рекомендациями Международного комитета редакторов медицинских журналов [International Committee of Medical Journal Editors. Uniform requirements for manuscripts submitted to biomedical journals: writing and editing for biomedical publication. URL: <http://www.icmje.org/index.html> (Updated April 2010)] конфликт интересов, касающийся конкретной рукописи, возникает в том случае, если один из участников процесса рецензирования или публикации – автор, рецензент или редактор имеет обязательства, которые могли бы повлиять на его или ее мнение (даже если это и не происходит на самом деле). Финансовые отношения (например, связанные с приемом на работу, консультациями, владением акциями, выплатой гонораров и заключениями экспертов), прямые или через близких родственников – наиболее частая причина возникновения конфликта интересов. Тем не менее, возможны и другие причины: личные отношения, научное соперничество и интеллектуальные пристрастия.

Доверие общественности к процессу рецензирования и достоверности публикуемых статей частично зависит от того, насколько успешно проблема конфликта интересов решалась во время их написания, рецензирования и редактирования. Предвзятость в статье часто можно выявить и устранить при тщательном изучении использованных научных методов и выводов. Предвзятость, связанную с финансовыми отношениями и их влияниями, выявить гораздо труднее. Участники процесса рецензирования и публикации должны сообщать о наличии конфликта интересов. Эта информация должна быть доступной, чтобы можно было оценить степень влияния этого конфликта на содержание статьи.

Выражение признательности

После раздела «Заключение» автор (авторы) могут: выразить признательность за научную или техническую помощь в создании статьи;

поблагодарить за предоставленную финансовую и материальную поддержку с указанием ее характера;

раскрыть финансовые отношения, которые могут

повлечь за собой «конфликт интересов» (см. «Конфликт интересов»).

В этом разделе могут быть названы лица, внесшие интеллектуальный вклад в написание статьи (с указанием их роли или характера вклада), который, однако, не был достаточным для включения их в число авторов. Характеристика может быть, например, следующей: «научный консультант», «рецензирование проекта исследования», «участие в сборе данных» или «участие в клиническом исследовании». Такие лица должны дать письменное согласие на обнародование своих имен. Авторы несут ответственность за его получение, так как читатели могут сделать заключение об одобрении этими людьми представленных данных или выводов статьи.

Библиографический список печатается через 2 интервала, каждый источник с новой строки под порядковым номером. *В списке все работы перечисляются в порядке цитирования (ссылок на них в тексте), а не по алфавиту фамилий первых авторов.* Нежелательно включать в библиографический список авторефераты кандидатских и докторских диссертаций, а также тезисы докладов. Библиографический список должен содержать в основном ссылки на публикации не старше 5 лет. Приветствуются ссылки на статьи в журнале «Нефрология». Число ссылок на любые публикации старше 10 лет не может превышать 20% от библиографического списка. Порядок составления библиографического списка следующий: а) фамилия (и) и инициалы автора (ов) книги или статьи; б) название книги или статьи; в) выходные данные; г) цифровой индекс doi (при наличии). При авторском коллективе до 4 человек включительно упоминаются все авторы (с инициалами после фамилии). При больших авторских коллективах упоминаются три первых автора и добавляется «и др.» (в зарубежных источниках – «et al.»). В некоторых случаях, когда в качестве авторов книг выступают их редакторы или составители, после фамилии последнего из них в скобках следует ставить «ред.» (в иностранных ссылках – «ed.»). Точки между и после инициалов авторов (за исключением последнего) не ставятся.

В библиографическом описании книги (после названия) приводятся название издательства, город, год издания (все через запятую), после точки с запятой – номера страниц, на которые конкретно ссылается автор. Если ссылка дается на главу из книги, сначала упоминаются авторы и название главы, после точки – с заглавной буквы ставится «В:» («In:») и фамилия(и) автора(ов) или выступающего в его качестве редактора, затем название книги и ее выходные данные. Название книги выделяется курсивом.

В библиографическом описании статьи из журнала (после ее названия) приводится сокращенное название журнала (курсивом) и год издания (между ними знак препинания не ставится), затем после точки с запятой – № тома, в скобках № журнала), после двоеточия помещаются цифры первой и последней (через тире) страниц. В описаниях статей из журналов, имеющих сквозную нумерацию страниц на протяжении тома,

указание номера журнала необязательно. С 2013 г. в библиографическом списке после русскоязычного источника в квадратных скобках приводится его транслитерация. Для облегчения подобной работы можно использовать любую программу транслитерации, например Punto Switcher (скачать новую версию бесплатной программы можно по адресу <http://punto.yandex.ru/win/release>).

Названия отечественных журналов в библиографическом списке следует приводить в общепринятых сокращениях, иностранных – в принятых в PubMed.

В библиографическом описании сборников трудов научных форумов приводятся фамилии и инициалы авторов, название работы, название издания (тезисы, материалы, труды и т.д. – курсивом), в скобках – место и точная дата проведения форума, место и год издания трудов форума, номера страниц.

Цитируемая в библиографическом списке ссылка должна завершаться цифровым идентификатором объекта (doi). Это касается всех публикаций на иностранных языках, так как пока не все издания в РФ снабжают статьи цифровым идентификатором объекта.

Точки в конце описания библиографического источника не ставятся.

Примеры:

КНИГИ

1. Волошин АИ, Субботин ЮК. *Болезнь и здоровье: две стороны приспособления*. Медицина, М., 1998; 5–17 [Voloshin AI, Subbotin JuK. *Bolezn' i zdorov'e: dve storony prisposoblenija*. Medicina, M., 1998; 5–17]

2. Ноздрачев АД. Функциональная морфология сердечно-сосудистой системы. В: Чазов ЕИ, ред. *Болезни органов кровообращения*. Медицина, М., 1997; 8–89 [Nozdrachev AD. *Funkcional'naja morfologija serdechno-sosudistoj sistemy*. V: Chazov EI, red. *Bolezni organov krovoobrashhenija*. Medicina, M., 1997; 8–89].

3. Ringsven MK, Bond D. *Gerontology and leadership skills for nurses*, 2nd ed. Delmar Publishers, Albany (N.Y.), 1996; 44–50

4. Phillips SY, Whisnant YP. Hypertension and stroke. In: Laragh YH, Brenner BM, eds. *Hypertension: pathophysiology, diagnosis and management*, 2nd ed. Raven Press, New York, 1996; 465–478

ЖУРНАЛЫ

1. Шестакова МВ, Чугунова ЛА, Шамхалова МШ и др. Диабетическая нефропатия: факторы риска быстрого прогрессирования почечной недостаточности. *Тер арх* 1999; (6): 45–49 [Shestakova MV, Chugunova LA, Shamhalova MSh i dr. *Diabeticheskaja nefropatija: faktory riska bystrogo progressirovaniya pochechnoj nedostatochnosti*. Ter arh 1999; (6): 45–49]

2. Suissa S, Kezouh A, Ernst P. Inhaled corticosteroids and the risks of diabetes onset and progression. *Am J Med*. 2010;123(11):1001–1006. doi: 10.1016/j.amjmed.2010.06.019

3. Volpe M1, Savoia C. New treatment options in the management of hypertension: appraising the potential role of azilsartan medoxomil. *Integr Blood Press Control*. 2012;5:19–25. doi: 10.2147/IBPC. S13784

СБОРНИКИ ТРУДОВ НАУЧНЫХ ФОРУМОВ

1. Трапезникова МФ, Дутов ВВ, Базаев ВВ и др. «Идеальное» дренирование верхних мочевых путей при лечении мочекаменной болезни. *Материалы Первого Российского конгресса по эндоурологии* (Москва, 4–6 июня 2008 г.). М., 2008; 265–266 [Trapeznikova MF, Dutov VV, Bazaev VV i dr. «Ideal'noe» drenirovanie verhnih mochevyh putej pri lechenii mochekamennoj bolezni. *Materialy Pervogo Rossijskogo kongressa po jendourologii* (Moskva, 4–6 ijunja 2008). M., 2008; 265–266].

К статье должно быть приложено официальное направление учреждения, в котором проведена работа (его образец в электронном виде доступен на сайте журнала «Нефрология» <http://journal.nephrolog.ru>). На первой странице статьи должны быть виза и подпись научного руководителя, заверенная круглой печатью учреждения. На последней странице статьи должны быть подписи всех авторов.

Ставя свою подпись, каждый автор тем самым передает права на издание своей статьи журналу «Нефрология».

Редакция может потребовать копию разрешения соответствующего этического комитета на проведение работы, результаты которой стали основой для статьи.

При направлении статьи только по электронной почте страницы, требующие подписей, печатей, разрешительных виз, должны быть сканированы с оригинала и в таком виде представлены в Редакцию.

Объем оригинальной статьи, как правило, не должен превышать 10–15 машинописных страниц, кратких сообщений и заметок из практики – 6–8 страниц, лекций и обзоров – 20–25 страниц.

Редакция оставляет за собой право сокращать и редактировать статьи, не изменяя их смысла.

Статьи, ранее опубликованные или направленные в другой журнал или сборник, не принимаются.

Работы, оформленные не в соответствии с указанными правилами, возвращаются авторам без рассмотрения.

Редакция не предоставляет бесплатный экземпляр журнала автору/авторам публикации.

Авторские гонорары журнал не выплачивает. При соблюдении всех вышеперечисленных правил публикация статьи в журнале «Нефрология» является бесплатной для авторов и учреждений, в которых они работают. Редакция может потребовать оплату в следующих случаях:

1. За публикацию цветных иллюстраций.
2. При большом количестве иллюстративного материала (свыше 8 иллюстраций).
3. За публикацию статей, носящих рекламный характер.

Авторское право

Редакция рецензирует, редактирует и публикует переданные авторами материалы. Авторское право на конкретную статью принадлежит авторам статьи. Автор передает, а Редакция принимает авторские материалы на следующих условиях:

1. Редакции передается право на оформление, издание, передачу журнала с опубликованным материалом

автора для целей реферирования статей из него в Реферативном журнале ВИНТИ, РНИЦ и Базах данных, распространение журнала/авторских материалов в печатных и электронных изданиях, включая размещение на выбранных либо созданных Редакцией сайтах в сети Интернет в целях доступа к публикации любого заинтересованного лица из любого места и в любое время, а также на распространение журнала с опубликованным материалом автора (авторов) по подписке.

2. Редакции передается право на переработку материалов (создание на его основе нового, творчески самостоятельного произведения) и право на внесение изменений в материалы, не представляющие собой их переработку, а также право на публичное использование материалов и демонстрацию их в информационных, рекламных и прочих целях. При этом каждый экземпляр материалов должен содержать ссылку на автора (авторов).

3. Редакции передается право на воспроизведение (опубликование, обнародование, дублирование, тиражирование или иное размножение материалов) без ограничения тиража экземпляров. При этом каждый экземпляр материалов должен содержать ссылку на автора (авторов).

4. Редакции передается право сублицензионных соглашений в пределах тех прав и способов, которые указаны в настоящих Правилах, на весь срок действия исключительных прав без предварительного уведомления и без выплаты автору вознаграждения.

5. Журнал обязуется соблюдать предусмотренные действующим законодательством авторские права, права автора (авторов), а также осуществлять их защиту и принимать все возможные меры для предупреждения нарушения авторских прав третьими лицами.

6. Редакция вправе по своему усмотрению без каких-либо согласований с автором заключать договоры и соглашения с третьими лицами, направленные на дополнительные меры по защите авторских и издательских прав.

7. Автор (авторы) подтверждает бессрочное право Редакции на продолжение размещения авторского материала в сети Интернет.

8. Автор (авторы) гарантирует наличие у него исключительных прав на использование переданного журналу «Нефрология» материала. В случае предъявления к журналу «Нефрология» требований третьими лицами, касающиеся нарушений их личных неимущественных и имущественных прав в отношении указанного материала, автор обязуется возместить журналу «Нефрология» понесенные убытки, связанные с такими требованиями третьих лиц.

9. Автор (авторы) передает права журналу на основе неисключительной лицензии.

10. При перепечатке статьи или ее части ссылка на первую публикацию в журнале обязательна.

11. Допускается использование материалов всеми

перечисленными способами на территории РФ, а также за ее пределами.

12. Направляя рукопись в журнал «Нефрология», автор (авторы) тем самым соглашаются на передачу авторских прав в объеме и на условиях, изложенных в Правилах для авторов журнала «Нефрология». Права на материал считаются переданными журналу «Нефрология» с момента подписания в печать номера журнала, в котором он публикуется.

13. В том случае, когда автор (авторы) выступает в качестве исключительного правообладателя, а статья носит проблемный или аналитический характер и в ней не представлены материалы конкретного лечебного учреждения, с редакцией журнала «Нефрология» должен быть заключен договор, заверенный личной подписью автора (авторов) и отправленный в редакцию журнала на почтовый адрес: 197101, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 17, ПСПбГМУ им. акад. И.П. Павлова, корп. 54, журнал «Нефрология». Текст договора размещен на сайте журнала «Нефрология».

Направление автором (авторами) материалов в журнал «Нефрология» для публикации считается согласием автора (авторов) на передачу журналу прав, перечисленных выше.

Рецензирование и редактирование

Все статьи, поступившие в Редакцию, проходят рецензирование независимыми экспертами. Оригиналы рецензий хранятся в Редакции и предоставляются по запросам Экспертных советов ВАК.

Если в рецензии имеется указание на необходимость исправления статьи, то она направляется автору (авторам) на доработку. В этом случае датой поступления в Редакцию считается дата возвращения доработанной статьи.

Статья, направленная автору (авторам) на доработку, должна быть возвращена в исправленном виде в максимально короткие сроки по электронной почте. К переработанной рукописи необходимо приложить письмо от авторов, содержащее ответы на все замечания и поясняющее все изменения, сделанные в статье. Доработанная статья при необходимости повторно направляется на рецензирование. Статья, требующая доработки после рецензирования, снимается с рассмотрения, если она не возвращается авторами более 1 месяца.

При отрицательном отзыве двух независимых рецензентов статья к печати не принимается.

В случае несогласия с мнением рецензента автор статьи имеет право предоставить аргументированный ответ в Редакцию журнала. По решению Редакционной Коллегии статья может быть направлена на повторное рецензирование другим специалистам.

Рукописи, оформленные не по правилам, не рассматриваются.

Рукописи и электронные носители информации авторам не возвращаются.

Адрес редакции: 197101, СанктПетербург, ул Льва Толстого, д. 17, ПСПбГМУ им. акад. И.П.Павлова, корпус 54, журнал «Нефрология».
Телефон: (812) 338-69-01; факс (812) 338-69-15
E-mail: journal@nephrolog.ru интернет-сайт: <http://journal.nephrolog.ru>

ОБРАЗЕЦ СОПРОВОДИТЕЛЬНОГО ПИСЬМА
(размещен на сайте <http://journal.nephrolog.ru>)

Реквизиты направляющего учреждения

Главному редактору
журнала «Нефрология»
профессору А.В. Смирнову

Сопроводительное письмо к научной статье

Направляем научную статью (ФИО всех авторов, название статьи) для опубликования в журнале «Нефрология» (ISSN 1561-6274), входящем в Перечень журналов, рекомендованных ВАК Минобрнауки РФ для публикации основных положений диссертационного исследования.

Настоящим письмом гарантируем, что размещение научной статьи в журнале «Нефрология» не нарушает ничьих авторских прав. Авторы также гарантируют, что статья содержит все предусмотренные действующим законодательством об авторском праве ссылки на цитируемых авторов и издания, а также используемые в статье результаты и факты, полученные другими авторами или организациями. Авторы несут ответственность за научное содержание статьи и гарантируют оригинальность предоставляемого материала. Статья не включает материалы, не подлежащие опубликованию в открытой печати, в соответствии с действующими нормативными актами.

Направляя рукопись в журнал «Нефрология», авторы, тем самым, соглашаются на передачу журналу авторских прав в объеме и на условиях, изложенных в Правилах для авторов журнала «Нефрология».

Авторы передают на весь срок действия исключительных прав журналу «Нефрология» права на использование научной статьи путем ее воспроизведения, использования научной статьи целиком или фрагментарно в сочетании с любым текстом, фотографиями или рисунками, в том числе путем размещения полнотекстовых сетевых версий номеров на Интернет-сайте журнала «Нефрология».

Авторы в соответствии со ст. 6 Федерального закона «О персональных данных» от 27.07.2006 г. №152-ФЗ согласны на обработку своих персональных данных, а именно: фамилия, имя, отчество, ученая степень, ученое звание, должность, место(а) работы и/или обучения, контактная информация по месту работы и/или обучения, в целях опубликования представленной статьи в журнале «Нефрология».

Авторы подтверждают, что направляемая статья нигде ранее не была опубликована, не направлялась и не будет направляться для опубликования в другие научные издания без уведомления об этом Редакции журнала «Нефрология».

Также удостоверяем, что авторы научной статьи согласны с Правилами для авторов, утвержденными Редакцией журнала «Нефрология».

Переписку вести с (ФИО)

Почтовый адрес:

Телефон:

E-mail:

Авторы статьи: (Личные подписи всех авторов статьи)

Руководитель учреждения

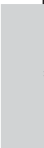
Круглая печать учреждения

Подписка на журнал «НЕФРОЛОГИЯ» производится по каталогу агентства «Роспечать».

Подписные индексы: для индивидуальных подписчиков – **45861**; для предприятий и организаций – **45860**; годовая подписка – **47959**.

Абонемент на газету журнал		индекс издания 45861									
НЕФРОЛОГИЯ		количество комплектов:									
наименование издания											
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
Куда  почтовый индекс _____ адрес _____											
Кому _____ фамилия, инициалы _____											

Доставочная карточка на газету журнал		индекс издания 45861									
НЕФРОЛОГИЯ		количество комплектов									
наименование издания		руб. коп.									
Стоимость подписки на 20__ год по месяцам		Количество комплектов									
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
Куда  почтовый индекс _____ адрес _____											
Кому _____ фамилия, инициалы _____											
Телефон: _____											

Абонемент на газету журнал		индекс издания 45860									
НЕФРОЛОГИЯ		количество комплектов:									
наименование издания											
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
Куда  почтовый индекс _____ адрес _____											
Кому _____ фамилия, инициалы _____											

Доставочная карточка на газету журнал		индекс издания 45860									
НЕФРОЛОГИЯ		количество комплектов									
наименование издания		руб. коп.									
Стоимость подписки на 20__ год по месяцам		Количество комплектов									
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
Куда  почтовый индекс _____ адрес _____											
Кому _____ фамилия, инициалы _____											
Телефон: _____											

	Абонемент на газету журнал		47959										
			индекс издания										
	НЕФРОЛОГИЯ		количество комплектов										
	наименование издания												
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	
	Куда		почтовый индекс		адрес								
	Кому		фамилия, инициалы										

	Доставочная на газету журнал		47959										
			индекс издания										
	НЕФРОЛОГИЯ												
	наименование издания												
	Стоимость подписки руб. коп.		Количество комплектов										
	на 20__ год по месяцам												
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	
	Куда		почтовый индекс		адрес								
Кому		фамилия, инициалы		Телефон:									