 Для заказа доставки данной работы воспользуйтесь поиском на сайте по ссылке: <http://www.mydisser.com/search.html>

Міністерство охорони здоров’я України

Харківський національний медичний університет

**ТРУСОВА Марина Володимирівна**

УДК 612.446:615.227.3:612-092.9

**ВПЛИВ ЦИТОСТАТИКІВ НА СТАН   
НИРКОВОГО ФУНКЦІОНАЛЬНОГО РЕЗЕРВУ  
(експериментальне дослідження)**

14.03.04 – патологічна фізіологія

Автореферат

дисертації на здобуття наукового ступеня

кандидата медичних наук

Харків – 2009

Дисертацією є рукопис.

Робота виконана в Одеському державному медичному університеті МОЗ України.

**Науковий керівник**: доктор медичних наук, професор, заслужений діяч науки   
і техніки України **Гоженко Анатолій Іванович**, Одеський державний медичний університет МОЗ України,   
завідувач кафедри загальної та клінічної патологічної фізіології ім. В.В. Підвисоцького.

**Офіційні опоненти**:

доктор медичних наук, професор **Кришталь Микола Васильович**, Національний медичний університет ім. О.О. Богомольця МОЗ України (м. Київ), завідувач кафедри патологічної фізіології;

доктор медичних наук, професор **Сімонова Лариса Іванівна**, ДУ «Інститут медичної радіології ім. С.П. Григор’єва АМН України» (м. Харків), керівник лабораторії патофізіології і експериментальної терапії радіаційних уражень.

Захист відбудеться 25 червня 2009 р. об 11.00 годині на засіданні спеціалізованої вченої ради Д 64.600.03 при Харківському національному медичному університеті (61022, м. Харків, пр. Леніна, 4).

З дисертацією можна ознайомитись у бібліотеці Харківського національного медичного університету (61022, м. Харків, пр. Леніна, 4).

Автореферат розісланий 25 травня 2009 р.

Вчений секретар

спеціалізованої вченої ради

кандидат медичних наук, доцент О.Ю. Степаненко

**ЗАГАЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА РОБОТИ**

**Актуальність теми.** Відомо, що цитостатики є важливою складовою лікування онкологічних хворих. Актуальність дослідження обумовлена тим, що одним з несприятливих побічних ефектів застосування цитостатика іфосфаміду при хіміотерапії хворих на онкологічні захворювання є ниркова недостатність (Rossi R. et al., 1995; Berrak S.G. et al., 2004). Встановлено, що ренальний кліренс іфосфаміду є основним каналом виведення цитостатика з організму людини і тварин (Foxall P.J. et al., 1996; Bоrner K. et al., 2000). Крім того, вивчення фармакокінетики похідних іфосфаміду у щурів показало, що нирки забезпечують виведення з організму більш ніж 60 % препарату (Stuben J. et al., 1996). У той же час ферментзалежні процеси метаболізму іфосфаміду в органах і тканинах досить складні, оскільки виведенню цитостатика в складі кінцевої сечі передує його біотрансформація специфічними ферментними комплексами (Wainer I.W. et al., 1996; Nissim I. et al., 2006). Можливо, стан системних механізмів біотрансформації іфосфаміду значною мірою зумовлює його нефротоксичну дію (Boddy A.V. et al., 1996). Результати експериментальних досліджень, наведені у вказаному джерелі, підтверджують високий ступінь ренотоксичного ефекту, головним чином метаболітів іфосфаміду, що акумулюються в організмі при тривалому курсі хіміотерапії хворих на онкозахворювання. Разом з тим результати експериментальних досліджень нефротропного впливу цитостатика демонструють, що одноразове введення щурам іфосфаміду не призводить до суттєвих порушень метаболізму у паренхімі нирок і печінки (Stuben J. et al., 1996). Таким чином, практичну і теоретичну цінність становить подальший аналіз патофізіологічних механізмів нефротоксичної дії препарату за умов одноразового і тривалого введення іфосфаміду.

До того ж необхідно зазначити, що опубліковані в літературі результати оцінки нефротропного впливу іфосфаміду одержані на основі біохімічного аналізу проб добової сечі людини і тварин, у той час як, згідно з даними літератури, найбільш коректним методологічним підходом до функціонального тестування нирок є дослідження діяльності нирок щурів (Пахмурный Б.А., 1969; Roels H.A. et al., 1999; Гоженко А.І., 2002) і людини (Кучер А.Г. и др., 2004) за умов навантажувальних проб, що дозволяє більш точно оцінити функціональний стан діючої паренхіми органа та внутрішньониркових гуморальних систем регуляції ренальних гомеостатичних механізмів. З урахуванням негативного нефротропного впливу іфосфаміду так само актуальною є розробка фармакологічних методів корекції функції нирок на тлі тривалого призначення цитостатика (Sener G. et al., 2004; Goren M.P. et al., 2004).

Підсумовуючи викладені дані літератури, необхідно відмітити, що патогенез ренальних дисфункцій вимагає більш глибокого дослідження. Разом з тим як самостійний напрямок досліджень можна виділити розробку та експериментальний аналіз фармакологічних методів корекції порушень діяльності нирок, індукованих іфосфамідом.

**Зв’язок роботи з науковими програмами, планами, темами.** Дисертаційна робота виконана у межах плану науково-дослідних робіт Одеського державного медичного університету та є фрагментом комплексної НДР «Молекулярно-генетичні та екологічно залежні механізми розвитку пухлин репродуктивної системи: шляхи удосконалення діагностики, лікування та профілактики», (номер держреєстрації 01020U06588). Здобувач є співвиконавцем цієї теми.

**Мета дослідження** – з’ясування патогенезу ренальних дисфункцій, індукованих одноразовим і тривалим введенням щурам іфосфаміду, а також експериментальна оцінка нефропротекторних властивостей аргініну та глютаргіну у щурів, що зазнавали тривалого впливу цитостатика.

Для досягнення цієї мети поставлені такі завдання.

1. Вивчити вплив одноразового введення іфосфаміду на структурно-функціональні параметри нирок щурів.

2. Дослідити вплив тривалого введення іфосфаміду на структурно-функціональні параметри нирок щурів.

3. Дослідити нефропротекторні властивості аргініну у щурів, яким тривалий час вводили іфосфамід.

4. Вивчити нефропротекторні властивості глютаргіну у щурів, яким тривалий час вводили іфосфамід.

*Об’єкт дослідження* – стан ниркового функціонального резерву за умов дії цитостатика іфосфаміду.

*Предмет дослідження* – механізми ренальних дисфункцій, індукованих іфосфамідом, та нефропротекторні властивості аргініну і глютаргіну.

*Методи дослідження* – патофізіологічні: моделювання ренальних дис­функцій; біохімічні: визначення білка у сечі, концентрації креатиніну, глюкози, нітритів і нітратів плазми крові та сечі; патоморфологічні: дослідження зрізів тканин нирок щурів; статистичні: варіаційний та кореляційний аналіз.

**Наукова новизна одержаних результатів.** Уперше встановлено, що одноразове введення щурам іфосфаміду призводить до зменшення швидкості клубочкової фільтрації, виникнення протеїнурії, глюкозурії і ретенції осмотично активних речовин (ОАР).

Уперше показано, що тривале введення щурам іфосфаміду супроводжується подальшим посиленням протеїнурії, глюкозурії, зростанням ренального кліренсу ОАР.

Уперше встановлено, що іфосфамід при одноразовому і тривалому введенні щурам приводить до посилення ренального кліренсу метаболітів молекули оксиду азоту – ендогенних нітритів і нітратів.

Уперше показано, що комбіноване призначення щурам іфосфаміду та аргініну запобігає падінню кліренсу креатиніну, сприяє ослабленню протеїнурії, глюкозурії, знижує ренальний кліренс ОАР, нормалізує рівень у плазмі крові, але не в сечі малонового діальдегіду, однак не приводить до відновлення ниркового функціонального резерву.

Уперше показано, що комбіноване призначення щурам іфосфаміду і глютаргіну запобігає падінню кліренсу креатиніну, сприяє зменшенню протеїнурії, глюкозурії, знижує ренальний кліренс ОАР, однак не впливає на вміст малонового діальдегіду у плазмі крові і сечі й не сприяє відновленню ниркового функціонального резерву.

**Практичне значення одержаних результатів**. Одержані в роботі результати сприяють більш глибокому розумінню патофізіологічних механізмів генезу ренальних дисфункцій, індукованих надходженням в організм іфосфаміду.

Проведені структурно-функціональні дослідження показали, що при одноразовому введенні щурам іфосфамід негативно впливає на параметри функціональної активності нефрона як на судинно-клубочковому, так і на канальцевому рівнях.

Експериментально доведено, що у порівнянні з одноразовим введенням щурам іфосфаміду його тривале введення більшою мірою посилює патологічні зміни канальцевого відділу нефрона, ніж клубочкового апарату.

Дані експериментальних досліджень дозволяють стверджувати, що аргініну притаманний чіткий нефропротекторний ефект, при цьому зменшується виразність ренальних дисфункцій, індукованих іфосфамідом. Встановлено, що комбіноване введення щурам іфосфаміду та глютаргіну також сприяє мінімізації структурно-функціональних проявів патологічних порушень ренальної паренхіми, індукованих цитостатиком. Порівняльний аналіз нефропротекторних властивостей аргініну і глютаргіну вказує на більш високу коригуючу ефективність аргініну, що дозволяє рекомендувати препарати на основі цієї амінокислоти як засіб, що послаблює патологічні порушення ренальної паренхіми пацієнтів, які одержують терапевтичний курс цитостатика.

Результати дослідження впроваджено в наукову роботу і навчальний процес на кафедрах Одеського державного медичного університету, Буковинського державного медичного університету (м. Чернівці), Харківського національного медичного університету, Івано-Франківського національного медичного університету, Тернопільського державного медичного університету ім. І.Я. Горбачевського.

**Особистий внесок здобувача.** Автором самостійно проведені патентно-інформаційний пошук, обґрунтування методів та напрямку досліджень. Самостійно проведені експериментальні дослідження, статистична обробка одержаних результатів і їхній аналіз, сформульовані основні висновки роботи, підготовлені до публікації матеріали основних положень експериментальних досліджень.

**Апробація результатів дослідження.** Основні положення дисертаційної роботи були повідомлені на: V читаннях ім. В.В. Підвисоцького (Одеса, 2006), VI читаннях ім. В.В. Підвисоцького, присвячених 150-річчю з дня народження (Одеса, 2007), засіданнях Одеського відділення Українського наукового товариства патофізіологів (2005–2008), Пленумі правління Української асоціації нефрологів (Одеса, 2007).

**Публікації.** За матеріалами дисертації опубліковано 9 наукових праць, з них 5 статей у наукових профільних журналах, рекомендованих ВАКом України, 3 тези доповідей на конференціях.

**Структура і обсяг дисертації.** Дисертація складається зі вступу, огляду літератури, розділів опису матеріалів і методів дослідження, результатів досліджень, аналізу й узагальнення результатів досліджень, висновків, списку використаних джерел. Робота викладена на 146 сторінках друкованого тексту, ілюстрована 48 таблицями та 5 рисунками, які займають 1 повну сторінку. Список використаної літератури містить 145 джерел, з них 108 – іноземні.

**ОСНОВНИЙ ЗМІСТ РОБОТИ**

**Матеріал і методи дослідження.** Дослідження проведено на 170 білих самцях щурів масою тіла 100–120 г з дотриманням усіх вимог щодо роботи з лабораторними тваринами згідно з правилами Директиви ЄЄС № 609 (1986) та наказом МОЗ України від 01.11.00 № 281 (протокол засідання Комісії з питань біоетики ОДМУ № 38А від 08.06.07).

Відповідно до мети і завдань дослідження щурів розподілили на 5 серій експериментів, по 20 особин у кожній:

* у щурів першої серії вивчали вплив водного та осмотичного навантаження на стан функції нирок у інтактних тварин;
* у щурів другої серії вивчали ренальні ефекти іфосфаміду в дозі 50 мг/кг маси тіла через 24 години після введення;
* у щурів третьої серії вивчали ренальні ефекти при хронічному введенні іфосфаміду протягом 7 діб в дозі 50 мг/кг маси тіла;
* у щурів четвертої серії досліджували нефропротекторну дію глютаргіну в дозі 4 мг/100 г маси тіла у тварин, які вживали іфосфамід у дозі 50 мг/кг маси тіла протягом 7 діб;
* у щурів п’ятої серії досліджували нефропротекторну дію аргініну в дозі 2 мг/100 г маси тіла у тварин, які вживали іфосфамід у дозі 50 мг /кг маси тіла протягом 7 діб.

Функцію нирок щурів вивчали за умов індукованого діурезу. Для цього металевим зондом щурам внутрішньошлунково вводили воду або 3%-вий розчин хлориду натрію (осмоляльність розчину становила 1050 мосмоль/л Н2О) в об’ємі 5 % від маси тіла. За 12 годин до проведення функціональних проб обмежували споживання тваринами їжі.

Водне навантаження або навантаження сольовим розчином проводили з 830 до 900 щодня. Сечу збирали протягом наступних 2 годин, при цьому щурів утримували у спеціальних обмінних клітках.

Розчин іфосфаміду вводили внутрішньочеревно з розрахунку 50 мг на 1 кг маси тіла як при одноразовому, так і при хронічному введенні. Глютаргін уводили з розрахунку 4 мг на 100 г маси тіла внутрішньочеревно. Водний розчин L-аргініну вводили з розрахунку 2 мг на 100 г маси тіла внутрішньошлунково.

Тварин виводили з експерименту під легкою ефірною анестезією шляхом декапітації. Зразки одержаної крові стабілізували гепарином. Цільну кров не пізніше ніж через 30 хвилин центрифугували й відбирали плазму для подальших досліджень. В одержаних зразках проб сечі та плазми крові проводили аналіз хімічного складу за такими методиками.

Білок у сечі визначали фотометрично (λ=590 нм) на приладі КФК-3 сульфосаліциловим методом (Михеева А.И., Богодарова И.А., 1969). Концентрацію нітритів у плазмі та сечі визначали фотометрично (λ=540 нм) на спектрофотометрі СФ-46 з використанням реактиву Грисса (Емченко Н.Л. и др., 1994; Запорожан В.Н., Доломатов С.И., 2007). Концентрацію нітратів у плазмі крові та сечі після відновлення до нітритів у присутності металевого кадмію встановлювали фотометрично (λ=540 нм) на спектрофотометрі СФ-46 з використанням реактиву Грисса (Емченко Н.Л. и др., 1994; Запорожан В.Н., Доломатов С.И., 2007). Концентрацію креатиніну в сечі та плазмі крові визначали фотометрично (λ=520 нм) на СФ-46 у реакції з пікриновою кислотою (Рябов С.И. и др., 1979). Концентрацію глюкози у плазмі і сечі встановлювали фотометрично на СФ-46 (λ=540 нм) глюкозооксидазним методом, використовуючи стандартні набори фірми «Філісіт-Діагностика».

Для проведення морфологічних досліджень у щурів забирали праву нирку і поміщали в 10%-вий розчин формаліну. Через добу формували тканинний блок шляхом відсікання верхнього та нижнього полюсів нирки. Тканину дофіксовували протягом 24 годин у 4%-вому розчині параформальдегіду. Фіксований матеріал заливали у парафін за загальноприйнятою методикою. З парафінових блоків виготовляли зрізи товщиною 3–5 мкм, частину зрізів забарвлювали гематоксилін-еозином, на інших проводили гістохімічні реакції: трихроматичну реакцію за Масоном на колагенові волокна, імпрегнацію з метенаміном срібла за Джонсом для виявлення стану базальних мембран (Sugulus M., 1976). Результати оцінювали за допомогою світлового мікроскопа.

Розрахункові показники функціонального стану нирок обчислювали загальноприйнятими методами (Пахмурный Б.А., 1969; Берхин Е.Б., Иванов Ю.И., 1972).

Всі показники діяльності нирок розраховували на 100 г маси тіла щурів.

Статистичний аналіз одержаних даних проводили на основі загальноприйнятих методів з використанням критерію Стьюдента.

**Результати дослідження та їх обговорення.** *Діяльність нирок щурів при одноразовому введенні іфосфаміду.* За даними водного навантаження встановлено (табл. 1), що при одноразовому введенні щурам іфосфаміду відбуваються помірні зміни досліджуваних показників діяльності нирок тварин, які проявляються у зменшенні діурезу, швидкості клубочкової фільтрації і концентрації креатиніну в сечі.

Разом з тим виявлено, що одноразове введення щурам іфосфаміду   
супроводжується зниженням темпів виведення нирками ОАР до (0,13±  
0,01) мосмоль/год/100 г маси тіла проти (0,17±0,02) мосмоль/ год/100 г маси тіла у групі контрольних тварин (p<0,05). При цьому під впливом іфосфаміду стандартизована на 1 мл клубочкового фільтрату екскреція ОАР підвищується у порівнянні з аналогічним параметром у контрольній групі тварин [(8,16± 0,59)×10-3 і (5,03±0,41)×10-3 мосмоль/мл КФ відповідно, p<0,01]. При здійсненні водного навантаження не виявлено статистично значущого підвищення виділення нирками білка в групі щурів, що одержували іфосфамід, у той час як стандартизована екскреція нирками протеїнів зростала до (2,57±0,34)×10-3 мг/мл КФ проти (1,46±0,19)×10-3 мг/мл КФ у контролі (p<0,01). Важливо так само доповнити, що одноразове введення цитостатика призводить до ідентифікації слідів глюкози в сечі на відміну від контрольної групи щурів.

Таблиця 1

Особливості функціонального стану нирок щурів через 24 години після введення іфосфаміду в дозі 50 мг на 1 кг маси тіла. Водне навантаження (M±m)

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| Показник | Іфосфамід (n=10) | Контроль (n=10) |
| Діурез, мл/год/100 г маси тіла | 1,10±0,09  р<0,01 | 1,71±0,14 |
| Концентрація креатиніну в сечі, мкмоль/л | 1172±143 р<0,01 | 1787±185 |
| Екскреція креатиніну, мкмоль/год | 1,29±0,21  р<0,01 | 2,82±0,34 |
| Концентрація креатиніну у плазмі, мкмоль/л | 79±3 | 71±4 |
| Швидкість клубочкової фільтрації, мкл/хв | 272±19 р<0,01 | 558±37 |

Примітка. Тут і в табл. 2–8: n – кількість спостережень;

p – показник вірогідності міжгрупових відмінностей.

З одного боку, результати дослідження показали, що при використанні в якості функціональної навантажувальної 3%-вого розчину хлориду натрію (табл. 2) підтверджується той факт, що зниження показників діурезу та швидкості клубочкової фільтрації після одноразового введення щурам цитостатика носить стійкий характер. З іншого боку, зіставлення результатів водного і сольового навантажень щурів дає додаткову важливу інформацію про характер змін функціонального стану нирок тварин. Зокрема, помітно, що за умов навантаження сольовим розчином щурів, що зазнавали впливу цитостатика, на тлі більш низьких значень діурезу має місце підвищення концентрації креатиніну в сечі і виразне зниження темпів виділення нирками ОАР [(1,09±0,11) мосмоль/ год/100 г маси тіла проти (1,64±0,13) мосмоль/год/100 г маси тіла у контролі, p<0,01)]. Разом з тим рівень стандартизованої екскреції нирками ОАР у щурів, що одержували цитостатик, вірогідно вище, ніж у щурів контрольної групи [(64,2±7,1)×10-3 і (26,9±2,7)×10-3 мосмоль/мл КФ відповідно, p<0,01]. Крім того, використання навантаження сольовим розчином для оцінки змін діяльності нирок щурів після одноразового введення іфосфаміду дозволило встановити більш високі рівні протеїнурії в експериментальній групі тварин, включаючи збільшення концентрації білка в сечі до (165±8) мг/л проти (33±4) мг/л у кон­тролі (p<0,01), абсолютних показників екскреції нирками протеїнів до (0,240± 0,027) мг/год/100 г маси тіла проти (0,081±0,011) мг/год/100 г маси тіла у контролі (p<0,01) і показника стандартизованої екскреції нирками протеїнів до (14,2±1,71)×10-3 мг/мл КФ проти (1,32±0,15)×10-3 мг/мл КФ у контролі (p<0,01). При навантаженні щурів контрольної групи не виявлено слідів глюкози у пробах сечі. Між тим, у порівнянні з водним навантаженням, використання сольового розчину сприяє зростанню концентрації глюкози в сечі щурів, що одержували іфосфамід [(94±10) мкмоль/л при водному навантаженні і (220± 14) мкмоль/л при навантаженні сольовим розчином, p<0,01].

Таблиця 2

Особливості реакції нирок на 3%-вий розчин NaCl у щурів через 24 години   
після одноразового введення іфосфаміду в дозі 50 мг на 1 кг маси тіла (M±m)

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| Показник | Іфосфамід  (n=10) | Контроль (n=10) |
| Діурез, мл/год/100 г маси тіла | 1,47±0,16 р<0,01 | 2,37±0,20 |
| Концентрація креатиніну в сечі, мкмоль/л | 1598±167 р<0,05 | 1291±164 |
| Екскреція креатиніну, мкмоль/год | 2,35±0,26 р<0,01 | 4,52±0,62 |
| Концентрація креатиніну у плазмі, мкмоль/л | 137±7 р<0,01 | 50±2 |
| Швидкість клубочкової фільтрації, мкл/хв | 285±23 р<0,01 | 1020±75 |

У ході проведення даного блоку досліджень аналізували вплив одноразового введення іфосфаміду на нирковий транспорт ендогенних нітритів і нітратів – основних хімічно стабільних метаболітів молекули оксиду азоту. Показано, що за умов водного навантаження має місце виразне посилення ренального кліренсу кінцевого, фізіологічно малоактивного метаболіту NO – нітратів, про що свідчить різке підвищення їхнього вмісту в сечі до (29,05±3,67) мкмоль/л проти (8,16±1,05) мкмоль/л у контролі (p<0,01), абсолютних значень їхнього виділення нирками до (0,033±0,005) мкмоль/год/100 г маси тіла проти (0,013±0,002) мкмоль/год/100 г маси тіла у контролі (p<0,01) і показника стандартизованої екскреції нирками нітратів до (2,02±0,23)×10-3 мкмоль/мл КФ проти (0,39±0,04)×10-3 мкмоль/мл КФ у контролі (p<0,01). До того ж результати навантаження сольовим розчином щурів експериментальної групи дозволяють говорити про те, що одноразове введення щурам іфосфаміду не тільки приводить до посилення продукції оксиду азоту в організмі тварин, а й підвищує чутливість NO-синтазних комплексів до стимулюючого впливу розчину хлориду натрію. Дійсно, порівнявши результати вивчення показників ниркового транспорту ендогенних нітритів і нітратів у щурів через 24 години після введення цито­статика, ми встановили, що навантаження сольовим розчином у порівнянні з водним навантаженням підвищує темпи виділення нирками фізіологічно активних метаболітів оксиду азоту – нітритів, забезпечуючи зростання їхньої концентрації в сечі до (2,81±0,31) мкмоль/л проти (1,45±0,16) мкмоль/л при водному навантаженні (p<0,01) і підвищення екскреції нирками нітритів до (4,25± 0,34)×10-3 мкмоль/год/100 г маси тіла проти (1,72±0,19)×10-3 мкмоль/год/100 г маси тіла при водному навантаженні (p<0,01).

Разом з тим важливо підкреслити, що за умов навантаження сольовим розчином має місце різке збільшення ренального кліренсу ендогенних нітратів, на що вказує підвищення їхнього вмісту в сечі до (259,65±32,79) мкмоль/л проти (29,05±3,67) мкмоль/л при водному навантаженні (p<0,01) і зростання екскреції нирками нітратів до (0,450±0,051) мкмоль/год/100 г маси тіла проти (0,033±0,005) мкмоль/год/100 г маси тіла при водному навантаженні (p<0,01). На наш погляд, відсутність значущих міжгрупових відмінностей рівнів нітритів і нітратів у плазмі крові тварин даних двох груп підтверджує теза про те, що посилення ренального кліренсу кінцевих хімічно стабільних метаболітів молекули оксиду азоту є результатом стимуляції синтезу NO de novo, і меншою мірою зумовлено зниженням здатності ренальної паренхіми регулювати процеси ниркового виділення ендогенних нітритів і нітратів.

*Діяльність нирок щурів при тривалому введенні іфосфаміду.* У табл. 3 систематизовані результати вивчення за умов водного навантаження діяльності нирок щурів, що одержували іфосфамід протягом 7 діб. Встановлено, що тривале введення тваринам цитостатика супроводжується підвищенням діурезу, а також зниженням концентрації креатиніну в сечі і швидкості клубочкової фільтрації.

Таблиця 3

Вплив іфосфаміду, який вводили щурам протягом 7 діб, на функціональний стан нирок. Водне навантаження (M±m)

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| Показник | Іфосфамід (n=10) | Контроль (n=10) |
| Діурез, мл/год/100 г маси тіла | 2,27±0,19 р<0,01 | 1,61±0,14 |
| Концентрація креатиніну в сечі, мкмоль/л | 1008±78 р<0,01 | 1787±185 |
| Екскреція креатиніну, мкмоль/год | 2,29±0,18 | 2,82±0,34 |
| Концентрація креатиніну у плазмі, мкмоль/л | 84±3 р<0,05 | 71±4 |
| Швидкість клубочкової фільтрації , мкл/хв | 440±37 р<0,05 | 558±37 |

Аналіз осморегулювальної функції нирок щурів, що одержували протягом 7 діб іфосфамід, показав, що за умов водного навантаження не має суттєвих міжгрупових відмінностей величин осмоляльності сечі і темпів виділення нирками ОАР від показників щурів контрольної групи. У той же час встановлено, що значення стандартизованої екскреції ОАР у групі тварин при тривалому впливі цитостатика перевищують аналогічний параметр у контролі [(8,08± 0,69)×10-3 і (5,03±0,41)×10-3 мосмоль/мл КФ відповідно, (p<0,01)]. Як ми вже відмічали, дані вимірів показників протеїнурії і глюкозурії є важливими індикаторами ступеня ушкодження ренальної паренхіми. Отже, статистично значуще збільшення абсолютних величин виділення нирками протеїнів у групі тварин, що одержували іфосфамід протягом 7 діб [(0,068±0,007) мг/год/100 г маси тіла проти (0,049±0,004) мг/год/100 г маси тіла у контролі, p<0,05], а також показника стандартизованої екскреції нирками білка [(2,53±0,23)×10-3 мг/мл КФ проти (1,46±0,19)×10-3 мг/мл КФ у контролі, p<0,01] поряд з наявністю глюкози в сечі [(124±10) мкмоль/л], підтверджує виявлене в ході патоморфологічних досліджень ушкодження проксимального відділу нефрона. При цьому використання навантаження сольовим розчином щурів, що одержували тривалий час іфосфамід (табл. 4), підтверджує той факт, що зниження швидкості клубочкової фільтрації і концентрації креатиніну в сечі, виявлене за умов водного навантаження, носить стійкий характер.

Таблиця 4

Вплив іфосфаміду, який вводили щурам протягом 7 діб, на функціональний стан нирок. Навантаження 3%-вим розчином NaCl (M±m)

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| Показник | Іфосфамід (n=10) | Контроль (n=10) |
| Діурез, мл/год/100 г маси тіла | 1,76±0,15 р<0,05 | 2,37±0,20 |
| Концентрація креатиніну в сечі, мкмоль/л | 1076±27 р<0,05 | 1291±44 |
| Екскреція креатиніну, мкмоль/год | 1,89±0,16 р<0,01 | 4,52±0,62 |
| Концентрація креатиніну у плазмі, мкмоль/л | 101±4 р<0,01 | 50±2 |
| Швидкість клубочкової фільтрації , мкл/хв | 359±31 р<0,01 | 1020±75 |

Разом з тим при вивченні осморегулюючої функції нирок щурів, що одержували іфосфамід протягом 7 діб, встановлено, що за умов навантаження   
тварин як сольовим розчином, так і водою відбувається зниження темпів виведення нирками ОАР до (1,16±0,09) мосмоль/год/100 г маси тіла проти (1,64±  
0,13) мосмоль/год/100 г маси тіла у контрольній групі (p<0,05) на тлі виразного збільшення показника стандартизованої екскреції нирками ОАР [(53,95± 4,98)×10-3 мосмоль/мл КФ проти (26,9±2,7)×10-3 мосмоль/мл КФ у контролі, p<0,01].

Викликає інтерес і той факт, що використання як водного навантаження, так і навантаження сольовим розчином індукує виразне посилення ознак протеїнурії у тварин, що одержували іфосфамід протягом 7 діб, про що свідчить підвищення концентрації білка в сечі до (99±8) мг/л проти (30±4) мг/л при водному навантаженні (p<0,01), зростання темпів виділення нирками протеїнів до (0,174±0,014) мг/год/100 г маси тіла проти (0,068±0,007) мг/год/100 г маси тіла при водному навантаженні (p<0,01) і показника стандартизованої екскреції нирками протеїнів до (8,09±0,71)×10-3 мг/мл КФ проти (2,53±0,23)×10-3 мг/мл КФ при водному навантаженні (p<0,01). Важливо підкреслити, що аналогічна тенденція реєструється і при аналізі динаміки глюкозурії під впливом водного навантаження і навантаження сольовим розчином тварин, що одержували тривало іфосфамід. Зокрема, встановлено, що навантаження сольовим розчином детермінує зростання концентрації глюкози в сечі до (284±22) мкмоль/л проти (124± 10) мкмоль/л за умов водного навантаження (p<0,01). У свою чергу, результати вивчення впливу сольового навантаження на стан ниркового транспорту ендогенних нітритів і нітратів у експериментальній групі щурів вказують на зниження ренального кліренсу нітритів, що підтверджується більш низькими концентрацією нітритів у сечі [до (3,83±0,33) мкмоль/л проти (5,71±0,47) мкмоль/л за умов водного навантаження, p<0,01], темпами виведення нітритів нирками [(7,21±0,66)×10-3 мкмоль/год/100 г проти (13,11±1,08)×10-3 мкмоль/год/100 г за умов водного навантаження, p<0,01] і показником стандартизованої екскреції нітритів [(3,25±0,27)×10-4 мкмоль/мл КФ проти (4,78±0,39)×10-4 мкмоль/мл КФ за умов водного навантаження, p<0,01], при тому що рівень нітритів у плазмі крові щурів, що одержували сольовий розчин, суттєво не відрізняється від аналогічного параметра в групі щурів, що зазнавали водного навантаження. Разом з тим динаміка ренального кліренсу нітратів під впливом сольового розчину   
характеризується іншою спрямованістю, оскільки навантаження розчином хлориду натрію індукує, навпаки, зростання вмісту нітратів у сечі до (169,3±  
15,2) мкмоль/л проти (88,2±7,6) мкмоль/л за даними водного навантаження (p<0,01), підсилює темпи виведення нирками нітратів [(0,29±0,03) мкмоль/год/ 100 г проти (0,19±0,02) мкмоль/год/100 г, p<0,01], стимулюючи збільшення показника стандартизованої екскреції нітратів [(13,81±1,22)×10-3 мкмоль/мл КФ проти (7,32±0,61)×10-3 мкмоль/мл КФ за даними водного навантаження, p<0,01], а вміст нітратів у плазмі крові щурів за умов навантаження сольовим розчином також підвищується відносно даних навантаження водою [відповідно (35,05± 2,98) і (23,24±1,93) мкмоль/л, p<0,01].

На завершення викладу результатів експериментальних спостережень, одержаних у даному блоці досліджень, відмітимо, що тривале введення щурам іфосфаміду супроводжується статистично значущим зростанням концентрації малонового діальдегіду (МДА) у плазмі крові і сечі [(12,22±0,39) і (5,38±  
0,14) мкмоль/л відповідно] відносно показника тварин контрольної групи [(2,50±0,07) і (4,08±0,019) мкмоль/л відповідно, p<0,01].

*Вплив аргініну на перебіг ниркової недостатності у щурів, викликаної тривалим введенням іфосфаміду.* Показники діяльності нирок щурів, що одержували тільки іфосфамід або іфосфамід + аргінін, за умов водного навантаження поданоу табл. 5. Аналіз нефропротекторних властивостей аргініну показав, що комбіноване введення тваринам аргініну й іфосфаміду не чинить помітного впливу на величину діурезу. У той же час під впливом аргініну відбувається помірне підвищення концентрації креатиніну в сечі, а також суттєве підвищення швидкості клубочкової фільтрації і зниження концентрації креатиніну у плазмі крові відносно показників тварин, що одержували тільки іфосфамід.

Не менш важливим, на наш погляд, терапевтичним ефектом аргініну є зменшення ренальних втрат ОАР, на що вказує зниження рівня стандартизованої екскреції ОАР відносно показника щурів, що одержували тільки іфосфамід [відповідно (5,69±0,45)×10-3 і (8,08±0,69)×10-3 мосмоль/мл КФ, p<0,01].

Таблиця 5

Вплив аргініну на показники діяльності нирок у щурів, що одержували іфосфамід протягом 7 діб. Водне навантаження (M±m)

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| Показник | Іфосфамід (n=10) | Іфосфамід + аргінін (n=10) |
| Діурез, мл/год/100 г маси тіла | 2,27±0,19 | 2,15±0,16 |
| Концентрація креатиніну в сечі, мкмоль/л | 1008±78 | 1248±106 |
| Екскреція креатиніну, мкмоль/год | 2,29±0,18 | 2,68±0,24 |
| Концентрація креатиніну у плазмі, мкмоль/л | 84±3 | 67±3 р<0,05 |
| Швидкість клубочкової фільтрації, мкл/хв | 440±37 | 673±54  р<0,01 |

Показано, що при комбінованому введенні щурам іфосфаміду і аргініну відбувається статистично значуще зниження показника стандартизованої екскреції протеїнів до (1,8±0,1)×10-3 мг/мл КФ проти (2,5±0,2)×10-3 мг/мл КФ у групі тварин, що одержували тільки іфосфамід (p<0,05) і глюкози до (7,4± 0,6)×10-3 мкмоль/мл КФ проти (10,3±0,9)×10-3 мкмоль/мл КФ у щурів, що одержували тільки іфосфамід (p<0,05).

У свою чергу, результати навантаження сольовим розчином тварин (табл. 6), що одержували тільки іфосфамід або іфосфамід + аргінін, підтверджують високий ренопротекторний ефект аргініну, на що вказують більш низькі показники концентрації білка в сечі [відповідно (99±8) і (76±7) мг/л, p<0,05], зниження темпів виділення нирками протеїнів [відповідно (0,174±0,014) і (0,104±0,009) мг/год/100 г, p<0,01], зниження показника стандартизованої екскреції нирками білка [відповідно (8,09±0,71)×10-3 і (2,52±0,23)×10-3 мг/мл КФ, p<0,01], а також зменшення показника стандартизованої екскреції нирками глюкози [відповідно (23,24±1,98)×10-3 і (10,19±0,83)×10-3 мкмоль/мл КФ, p<0,01] і показника стандартизованої екскреції ОАР [відповідно (53,95± 4,98)×10-3 і (29,61±2,49)×10-3 мосмоль/мл КФ, p<0,01]. Разом з тим показано, що, за даними навантаження сольовим розчином, аргінін індукує зниження концентрації нітритів у плазмі крові до (6,93±0,57) мкмоль/л проти (8,58±  
0,79) мкмоль/л у групі щурів, що одержували тільки іфосфамід (p<0,01) і нітратів – до (19,11±1,65) мкмоль/л проти (35,05±2,98) мкмоль/л у групі щурів, що одержували тільки іфосфамід (p<0,01) на тлі посилення ренального кліренсу ендогенних нітритів і нітратів. Не менш важливим, на наш погляд, є встановлений факт зниження вмісту МДА у плазмі крові щурів, що одержували іфосфамід + аргінін, відносно показників у тварин, що одержували тільки іфосфамід [відповідно (2,85±0,11) і (12,22±0,39) мкмоль/л, p<0,01]. Однак введення аргініну не сприяє нормалізації рівня МДА в сечі.

Таблиця 6

Вплив аргініну на показники діяльності нирок у щурів, що одержували іфосфамід протягом 7 діб. Навантаження 3%-вим розчином NaCl (M±m)

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| Показник | Іфосфамід (n=10) | Іфосфамід+аргінін (n=10) |
| Діурез, мл/год/100 г маси тіла | 1,76±0,15 | 1,37±0,11 p<0,05 |
| Концентрація креатиніну в сечі, мкмоль/л | 1076±87 | 2682±298 p<0,01 |
| Екскреція креатиніну, мкмоль/год | 1,89±0,16 | 3,67±0,45 p<0,01 |
| Концентрація креатиніну у плазмі, мкмоль/л | 101±4 | 70±3 p<0,01 |
| Швидкість клубочкової фільтрації, мкл/хв | 359±31 | 687±57 p<0,01 |

*Вплив глютаргіну на перебіг ниркової недостатності у щурів, викликаної тривалим введенням іфосфаміду.* Згідно з даними дослідження діяльності нирок щурів, що піддавалися комбінованому впливу іфосфаміду і глютаргіну, проведеного за умов навантаження водою (табл. 7) і сольовим розчином (табл. 8), можна стверджувати, що призначення глютаргіну сприяє стійкому відновленню швидкості клубочкової фільтрації і здатності нирок до формування концентрованої сечі, у порівнянні з показниками тварин, що одержували тільки іфосфамід.

Таблиця 7

Вплив глютаргіну на діяльність нирок щурів, що одержували іфосфамід протягом 7 діб. Водне навантаження (M±m)

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| Показник | Іфосфамід (n=10) | Іфосфамід +  глютаргін (n=10) |
| Діурез, мл/год/100 г маси тіла | 2,27±0,19 | 2,25±0,17 |
| Концентрація креатиніну в сечі, мкмоль/л | 1008±78 | 1100±89 |
| Екскреція креатиніну, мкмоль/год | 2,29±0,18 | 2,25±0,16 |
| Концентрація креатиніну у плазмі, мкмоль/л | 84±3 | 64±3 p<0,01 |
| Швидкість клубочкової фільтрації, мкл/хв | 440±37 | 670±58 p<0,01 |

Разом з тим при введенні тваринам іфосфаміду і глютаргіну знижується показник стандартизованої екскреції нирками ОАР як при навантаженні водою [до (5,98±0,51)×10-3 мосмоль/мл КФ проти (8,08±0,69)×10-3 мосмоль/мл КФ   
у щурів, що одержували тільки іфосфамід, p<0,01], так і при навантаженні   
сольовим розчином [до (29,16±2,53)×10-3 мосмоль/мл КФ проти (53,95± 4,98)×10-3 мосмоль/мл КФ у щурів, що одержували тільки іфосфамід, p<0,01]. Відмітимо також, що глютаргін подібно аргініну знижує стандартизований показник екскреції нирками протеїнів за умов навантаження тварин сольовим розчином [до (2,76±0,24)×10-3 мг/мл КФ проти (8,09±0,71)×10-3 мг/мл КФ у групі щурів, що одержували тільки іфосфамід, p<0,01].

Таблиця 8

Вплив глютаргіну на діяльність нирок щурів, що одержували іфосфамід протягом 7 діб. Навантаження 3%-вим розчином NaCl (M±m)

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| Показник | Іфосфамід (n=10) | Іфосфамід + глютаргін (n=10) |
| Діурез, мл/год/100 г маси тіла | 1,76±0,15 | 1,58±0,13 |
| Концентрація креатиніну в сечі, мкмоль/л | 1076±87 | 1872±159 p<0,01 |
| Екскреція креатиніну, мкмоль/год | 1,89±0,16 | 2,95±0,26 p<0,01 |
| Концентрація креатиніну у плазмі, мкмоль/л | 101±4 | 69±3 p<0,01 |
| Швидкість клубочкової фільтрації, мкл/хв | 359±31 | 681±58 p<0,01 |

У той же час на відміну від аргініну глютаргін не знижує темпів глюкозурії і не сприяє нормалізації рівня МДА у плазмі крові. Порівняльний аналіз стану ниркового транспорту ендогенних нітритів і нітратів у групах щурів, що одержували іфосфамід + глютаргін або тільки іфосфамід, показав, що за умов водного навантаження реєструються незначні зміни даних параметрів, що проявляються в зниженні показника стандартизованої екскреції нітритів до (2,78± 0,25)×10-4 і (4,78±0,39)×10-4 мкмоль/мл КФ відповідно (p<0,01). Результати дослідження при навантаженні сольовим розчином показали, що крім більш низького значення стандартизованої екскреції нітритів спостерігається зниження ренального кліренсу нітратів [(8,18±0,73)×10-3 і (13,81±1,22)×10-3 мкмоль/мл КФ відповідно, p<0,01]. При цьому на відміну від аргініну глютаргін не викликає зниження вмісту ендогенних нітратів у плазмі крові.

**ВИСНОВКИ**

У роботі проведено патофізіологічний аналіз порушення функції нирок під впливом іфосфаміду та обґрунтована доцільність використання в якості   
нефропротекторних засобів аргініну і глютаргіну.

1. Одноразове введення щурам іфосфаміду призводить до зниження швидкості клубочкової фільтрації, помірного зростання протеїнурії, появи в сечі слідів глюкози, ретенції рідини та осмотично активних речовин, посилення ренального кліренсу ендогенних нітратів.

2. Після тривалого введення щурам іфосфаміду зберігаються більш низька швидкість клубочкової фільтрації, реєструється посилення протеїнурії, глюкозурії і ренального кліренсу ендогенних нітратів, підвищення концентрації малонового діальдегіду у плазмі крові і сечі, порушення концентрувальної здатності нирок.

3. Патоморфологічний аналіз нирок щурів, що одержували одноразову дозу іфосфаміду, демонструє помірне селективне ушкодження епітелію проксимального відділу нефрона, у той час як тривале введення щурам іфосфаміду супроводжується посиленням ушкоджень проксимальних нефроцитів, а також наявністю патологічних змін судинно-клубочкового апарату нефрона та епітелію дистальних відділів канальця.

4. Тривале комбіноване введення щурам іфосфаміду і аргініну запобігає зниженню швидкості клубочкової фільтрації, послаблює глюкозурію і протеїнурію, знижує ренальний кліренс ендогенних нітритів і нітратів, нормалізує рівень малонового діальдегіду у плазмі крові, але не в сечі, підвищує концентрувальну здатність нирок, зменшує ознаки структурного ушкодження канальцевого епітелію.

5. Тривале комбіноване введення щурам іфосфаміду і глютаргіну запобігає зниженню швидкості клубочкової фільтрації, послаблює протеїнурію, позитивно впливає на нирковий транспорт нітритів і нітратів, а також на концентрувальну здатність нирок, зменшує ознаки структурного ушкодження канальцевого епітелію, але не приводить до зниження рівня малонового діальдегіду у плазмі крові та сечі.

**СПИСОК ПРАЦЬ, ОПУБЛІКОВАНИХ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ**

1. Гоженко А. І. Вплив глутаргіну на діяльність нирок білих щурів за умов тривалого введення іфосфаміду / А. І. Гоженко, М. В. Трусова // Одеський медичний журнал. – 2006. – № 2 (94). – С. 9–11. (Здобувачем проведені експериментальні дослідження, аналіз результатів і підготовка статті до друку).
2. Трусова М. В. Состояние и роль функционального почечного резерва в компенсации нефротоксических эффектов ифосфамида / М. В. Трусова // Актуальні проблеми транспортної медицини: навколишне середовище; професійне здоров’я; патологія. – 2006. – № 2 (4). – С. 65–67.
3. Гоженко А. І. Вплив цитостатика іфосфаміду на функціональний стан нирок білих щурів / А. І. Гоженко, М. В. Трусова // Фізіологічний журнал. – 2006. – Т. 52, № 4. – С. 19–23. (Здобувачем проведено аналіз експериментального матеріалу, оформлення статті до друку).
4. Коррекция глутаргином структурных повреждений почек, формирующихся при курсовом введении ифосфамида / М. В. Трусова, Б. А. Насибуллин, А. И. Гоженко, В. Р. Василишина // Патологія. – 2007. –– Т. 4, № 1. – С. 20–22. (Здобувачем проведено аналіз експериментального матеріалу, оформлення статті до друку).
5. Морфологические корреляты действия ифосфамида на организм крыс при однократном и многократном введении цитостатика / Б. А. Насибуллин, М. В. Трусова, А. И. Гоженко, В. Р. Василишина // Вісник морфології. – 2007. – № 13 (1). – С. 97–99. (Здобувачем проведені аналіз і інтерпретація результатів і підготовка статті до друку).
6. Гоженко А. И. Влияние глютаргина и аргинина на течение индуцированной ифосфамидом экспериментальной почечной недостаточности у белых крыс / А. И. Гоженко, М. В. Трусова // Нефрология. – 2007. – Т. 11, № 3. – С. 82–85. (Здобувачем обґрунтовані мета наукового дослідження та висновки, проведені експериментальні дослідження).
7. Трусова М. В. О приспособительных и повреждающих механизмах в патогенезе нефропатий, индуцированных ифосфамидом / М. В. Трусова // Бюлетень V читань ім. В. В. Підвисоцького, 25–26 травня 2006 р. : тези доп. – Одеса, 2006. – С. 43–44.
8. Трусова М. В. О протекторном действии глютаргина и аргинина в условиях экспериментальной почечной недостаточности у крыс при введении цитостатиков / М. В. Трусова, И. А. Кузьменко // Бюлетень VI читань ім. В. В. Підвисоцького, присвячених 150-річчю з дня народження, 31 травня – 1 червня 2007 р. : тези доп. – Одеса, 2007. – С. 118. (Здобувачем проведений аналіз експериментального матеріалу, оформлення тез до друку).
9. Метаболічна нефропротекція при експериментальних гострих токсичних нефропатіях / А. І. Гоженко, О. С. Федорук, С. Ф. Афанасьєв, М. П. Вла­димирова, М. В. Трусова // Пленум правління Української асоціації нефрологів, 1–2 жовтня 2007 р. : матеріали пленуму. – Одеса, 2007. – С. 12. (Здобувачем проведені статистична обробка одержаних результатів і оформлення тез до друку).

**АНОТАЦІЯ**

Трусова М.В. Вплив цитостатиків на стан ниркового функціонального резерву (експериментальне дослідження). – Рукопис.

Дисертація на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук за спеціальністю 14.03.04 – патологічна фізіологія. – Харківський національний медичний університет МОЗ України. – Харків, 2009.

Вперше проведені дослідження нефропротекторних властивостей аргініну і глютаргіну у щурів, що одержували цитостатик іфосфамід. Показано, що одноразове введення щурам цитостатика призводить до помірних змін діяльності нирок тварин, що проявляються в зниженні швидкості клубочкової фільтрації, помірному зростанні протеїнурії, появі в сечі слідів глюкози, ретенції рідини та осмотично активних речовин, посиленні ренального кліренсу ендогенних нітратів. Встановлено, що при тривалому введенні щурам іфосфаміду зберігається більш низька швидкість клубочкової фільтрації, реєструється посилення протеїнурії, глюкозурії і ренального кліренсу ендогенних нітратів, підвищення концентрації малонового діальдегіду у плазмі крові і сечі, порушення концентрувальної здатності нирок. Встановлено, що адаптивне посилення внутрішньониркових систем ауторегуляції і виснаження системних запасів аргініну відіграють важливу роль у формуванні реакції нирок у відповідь на нефротоксичний ефект цитостатика також у патогенезі ренальних дисфункцій, індукованих іфосфамідом. Одержані результати дозволяють стверджувати, що аргінін справляє виражену нефропротекторну дію за умов тривалого введення іфосфаміду, запобігаючи зниженню швидкості клубочкової фільтрації, послаблюючи глюкозурію та протеїнурію, знижуючи ренальний кліренс ендогенних нітритів і нітратів, нормалізуючи рівень малонового діальдегіду у плазмі крові, але не в сечі, підвищуючи концентрувальну здатність нирок, зменшуючи ознаки структурного ушкодження канальцевого епітелію.

Використані в експерименті дози глютаргіну мають трохи менш виражений коригуючий ефект, що проявляється в стабілізації швидкості клубочкової фільтрації, послабленні протеїнурії, сприятливому впливі глютаргіну на нирковий транспорт нітритів і нітратів, а також на концентрувальну здатність нирок, зменшенні ознак структурного ушкодження канальцевого епітелію. У той же час використання глютаргіну не приводить до зниження глюкозурії і рівня малонового діальдегіду у плазмі крові та сечі.

Ключові слова:цитостатики, іфосфамід, щури, клубочкова фільтрація, ренальний кліренс, нефротоксичність, глютаргін, аргінін, протеїнурія, глюкозурія, осмотично активні речовини.

**АННОТАЦИЯ**

Трусова М.В. Влияние цитостатиков на состояние функционального почечного резерва (экспериментальное исследование). – Рукопись.

Диссертация на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.03.04 – патологическая физиология. – Харьковский национальный медицинский университет МЗ Украины. – Харьков, 2009.

В работе впервые проведены исследования нефропротекторных особенностей аргинина и глютаргина у крыс, получавших цитостатик ифосфамид. Показано, что однократное введение крысам цитостатика приводит к заметным изменениям деятельности почек животных, которые проявляются в снижении скорости клубочковой фильтрации, постепенном повышении протеинурии, появлении в моче следов глюкозы, ретенции жидкости и осмотически активных веществ, усилении ренального клиренса эндогенных нитратов. Установлено, что при длительном введении крысам ифосфамида сохраняется более низкая скорость клубочковой фильтрации, регистрируется усиление протеинурии, глюкозурии и ренального клиренса эндогенных нитратов, повышение концентрации малонового диальдегида в плазме крови и моче, нарушение концентрирующей способности почек.

Установлено, что адаптативное усиление внутрипочечных систем ауторегуляции и истощение системных запасов аргинина играют важную роль в формировании реакции почек в ответ на нефротоксический эффект цитостатика также в патогенезе ренальных дисфункций, индуцированных ифосфамидом. Полученные результаты позволяют утверждать, что аргинин оказывает выраженное нефропротекторное действие в условиях длительного назначения ифосфамида, предотвращая снижение скорости клубочковой фильтрации, ослабляя глюкозурию и протеинурию, снижая ренальный клиренс эндогенных нитратов и нитритов, нормализуя уровень малонового диальдегида в плазме крови, но не в моче, повышая концентрирующую способность почек, уменьшая признаки структурных повреждений канальцевого эпителия.

Использованные в эксперименте дозы глютаргина имеют немного менее выраженый корригирующий эффект, который проявляется в стабилизации скорости клубочковой фильтрации, ослаблении протеинурии, благоприятном влиянии глютаргина на почечный транспорт нитратов и нитритов, а также на концентрирующую способность почек, уменьшении признаков структурного повреждения канальцевого эпителия. В то же время применение глютаргина не приводит к снижению глюкозурии и уровня малонового диальдегида в плазме крови и моче.

Проведенный анализ нефротоксического эффекта различных доз ифосфамида и нефропротекторных особенностей аргинина и глютаргина, во-первых, позволяет более корректно оценить характер структурно-функциональных изменений деятельности почек, вызванных ифосфамидом, а во-вторых, повысить эффективность системы мониторинга и фармакологической коррекции функциональной активности ренальной паренхимы пациентов, которые получают терапевтический курс препарата.

Ключевые слова:цитостатики, ифосфамид, крысы, клубочковая фильтрация, ренальный клиренс, нефротоксичность, глютаргин, аргинин, протеинурия, глюкозурия, осмотически активные вещества.

SUMMARY

Trusova M.V. Effect of cytostatic agents on the condition of renal functional reserve (experimental study). – A manuscript.

The thesis for the competition of a scientific degree of the Candidate of Medical Sciences in speciality 14.03.04 – Pathological Physiology. – Kharkiv National Medical University of Ministry of Health of Ukraine. – Kharkiv, 2009.

Study of nephroprotective characteristics of arginine and glutargin in rats treated with cytostatic agent iphosphamide has been performed for the first time. Single administration of the cytostatic agent to rats has been shown to result in moderate change in renal activity of the animals, manifested through the decrease of gromerular filtration rate, moderate increase of proteinuria, appearance of glucose traces in urine, retention of liquid and osmotically active substances, and intensification of renal clearance of endogenous nitrates. Prolonged iphosphamide administration to the animals has been established to result in maintenance of lower gromerular filtration rate, registered intensification of proteinuria, glucosuria, and renal clearance of endogenous nitrates, increase of malonic dialdehyde level in blood plasma and urine, and disorders of renal concentration function. The experimental results evidence that adaptive intensification of intrarenal autoregulation systems and exhaustion of systemic arginine stock plays an important role in formation of renal response to nephrotoxic effect of the cytostatic agent in pathogenesis of iphosphamide induced renal dysfunctions. The obtained results allow us to claim that arginine possesses pronounced nephroprotective activity in the conditions of prolonged iphosphamide administration, preventing the decrease of gromerular filtration rate, attenuating glucosuria and proteinuria, decreasing renal clearance of endogenous nitrites and nitrates, normalizing malonic dialdehyde level in blood plasma but not in urine, increasing concentration capacity of kidneys, and decreasing the signs of structural damage of tubular epithelium.

Glutargin doses used in the experiment revealed slightly less pronounced corrective effect, manifested through stabilization of gromerular filtration rate, attenuation of proteinuria, favorable glutargin effect on renal transport of nitrites and nitrates as well as on concentration capacity of kidneys and decrease of structural damage signs in tubular epithelium. At the same time, glutargin use does not result in decrease of glucosuria and malonic dialdehyde level in blood plasma and urine.

Key words: cytostatic agents, iphosphamide, rats, gromerular filtration, actual clearance, nephrotoxicity, glutargin, arginine, proteinuria, glucosuria, osmotically active substances.

Підписано до друку 22.05.09 р.

Формат 60х90/16.

Папір офсетний. Друк ризографічний.

Ум. друк. арк. 0,9. Тир. 100 прим. Зам. № 305

Поліграфічний центр «Грецький»..

м. Одесса, Пров. віце-адмірала Жукова, 3/7.

Тел. 375-235

1. Для заказа доставки данной работы воспользуйтесь поиском на сайте по ссылке: <http://www.mydisser.com/search.html>