

оптичної щільності суспензії цих клітин визначається у хлоридному, сульфатному та цитратному середовищах.

Отримані результати дозволяють припустити, що механізм дії ДІДС на форму еритроцитів визначається реакцією переорієнтації транспортних сайтів на зовнішню поверхню мембрани і змінюванням заряду мембрани при скріпленні цього інгібітору в аніонному каналі.

**Ключові слова:** форма еритроцитів, інгібітор аніонного каналу.

**УДК** 611.018.51:576.31

### **ИЗМЕНЕНИЕ ФОРМЫ ЭРИТРОЦИТОВ ПОД ДЕЙСТВИЕМ ИНГИБИТОРА АНИОННОГО КАНАЛА**

**Рамазанов В. В., Шапкина О. А., Бондаренко В. А.**

**Резюме.** Исследовали изменение формы эритроцитов под действием ингибитора анионного канала ДИДС, альбумина, анионов сульфата и цитрата. Установлено, что морфотрансформирующее действие ДИДС устраняется при включении в среду альбумина. Замена в среде аниона хлорида на цитрат приводит к устранению эффекта ДИДС на флуктуацию оптической плотности клеточной суспензии. При использовании в эксперименте эритроцитов, нагруженных анионами сульфата, действие ДИДС на устранение флуктуации оптической плотности суспензии таких клеток выявляется в хлоридной, сульфатной и цитратной средах.

Полученные результаты позволяют предположить, что механизм действия ДИДС на форму эритроцитов определяется реакцией переориентации транспортных сайтов на внешнюю сторону мембраны и изменением заряда мембраны при связывании данного ингибитора в анионном канале.

**Ключевые слова:** форма эритроцитов, ингибитор анионного канала.

**UDC** 611.018.51:576.31

### **CHANGE of ERYTHROCYTE SHAPE under INHIBITOR EFFECT of ANIONIC CHANNEL**

**Ramazanov V. V., Shapkina O. A., Bondarenko V. A.**

**Summary.** Change of erythrocyte shape under the effect of DIDS anionic channel inhibitor, albumin, sulfate anions and citrate was investigated. It has been established that morphotransforming effect of DIDS is eliminated when introducing albumin into the medium. Substitution of anion chloride to citrate in the medium results in elimination of DIDS effect on fluctuation of optical density of cell suspension. When using in the experiment erythrocytes, loaded with sulfate anions, effect of DIDS on elimination of fluctuation of optic density of suspension of such cells is revealed in chloride, sulfate and citrate media.

The findings enable the supposition that mechanism of DIDS action on erythrocyte shape is determined by reorientation reaction of transport sites on exterior side of membrane and change of membrane charge when binding this inhibitor in anion channel.

**Key words:** erythrocyte shape, inhibitor of anionic channel.

Стаття надійшла 18.10.2010 р.

**УДК** 616-006.312-036.12:611.018.74

**О.І. Ромаданова**

## **ІНДИКАТОРИ СТАНУ КЛІТИННИХ МЕХАНІЗМІВ ПРОГРЕСУВАННЯ ХРОНІЧНОЇ ХВОРОБИ НИРОК У ПАЦІЄНТІВ З ГІПЕРТОНІЧНОЮ ХВОРОБОЮ**

**Харківський національний медичний університет МОЗ України (м. Харків)**

Дослідження виконано у межах дисертаційної роботи «Клітинні механізми прогресування хронічної хвороби нирок та шляхи її корекції» та НДР кафедри пропедевтики внутрішньої медицини №2 (наук. керівник - з.д.т.н. України, Лауреат Державної премії України у галузі науки і

техніки, проф. Ж.Д. Семидоцька) Харківського національного медичного університету «Хронічна ниркова недостатність: предиктори прогресування та вторинна профілактика» (держреєстрація №0102U001863; 2004-2009 р.).

**Вступ.** Хронічна хвороба нирок (ХХН) залишається однією з актуальних проблем клінічної медицини [1]. Ниркові реєстри свідчать, що від 21,7% до 32,4% усіх випадків термінальної хронічної ниркової недостатності пов'язані з потребою удосконалення лікувальної тактики. Патогенез ХХН є предметом чисельних наукових досліджень у всьому світі [2]. Ключовим ланцюгом у розвитку ХХН розглядаються клітинні механізми, порушення локальної гемодинаміки та порушення клубочкової фільтрації. Останнім часом зростає інтерес до ролі цитокінів у прогресуванні ХХН, особливо так званих прозапальних цитокінів, що активують метаболізм сполучної тканини, стимулюють проліферацію фібробластів, епітеліальних клітин, мезенхіального матриксу, включаються як медіатори до ланок імунозапальних процесів [3]. Перелічене свідчить про необхідність поглибленого вивчення ефективності корекції клітинних механізмів прогресування ХХН, з метою віддалити розвиток ураження нирок, подовжити додіалізний період перебігу ХХН [4]. Саме тому, розробка концептуальної моделі та системи діагностичних і лікувальних технологій у хворих з первинними та вторинними гломерулярними ураженнями на основі клітинних механізмів з обґрунтуванням етапності клінічного моніторингу та лікувальної тактики щодо добору ефективних способів сповільнення прогресування ХХН є перспективною та актуальною задачею для нефрології, як наукової дисципліни та як сфери практичної клінічної діяльності [5]. Патогенетичні механізми розвитку гіпертонічної хвороби (ГХ) в сучасних уявленнях щодо формування ХХН розглядаються у якості вторинного гломерулярного ураження [6].

**Мета дослідження** полягала у вивченні клітинних механізмів на різних стадіях хронічної хвороби нирок у пацієнтів з гіпертонічною хворобою з визначенням найбільш інформативних клітинних індикаторів прогресування.

**Об'єкт і методи дослідження.** У дослідженні залучено 100 пацієнтів, розподілених на три групи: до першої ввійшли хворі з ХХН-I ( $n_1=30$ ), до другої – з ХХН-II ( $n_2=32$ ), до третьої – з ХХН-III ( $n_3=38$ ). Клітинні індикатори прогресування ХХН у хворих на гіпертонічну хворобу досліджено за комплексною програмою, якою передбачалось вивчення і урахування анамнестичних даних, картини перебігу ХХН у хворих на ГХ, окремих показників системної гемодинаміки, лейко- та гемограми хворих, функціонального стану нирок (креатинін, сечовина, швидкість клубочкової фільтрації, добовий діурез, добова протеїнурія). Перелічене дозволило забезпечити всебічний аналіз клініко-метаболічних особливостей таких хворих і визначитись стосовно конкретних індикаторів для системи клінічного мо-

ніторингу хворих. Аналіз клітинних механізмів прогресування хронічної хвороби нирок у хворих на гіпертонічну хворобу виконано за показниками вмісту ендотеліну-1 ( $ET_K-1$ ) та фібронектину ( $FN_K$ ), інтерлейкіну-1 ( $IL-1$ ), інтерлейкіну-6 ( $IL-6$ ), інтерлейкіну-12 ( $IL-12$ ) та пухлинно-некротичного ( $TNF-\alpha$ ) і трансформуючого факторів ( $TGF-\beta_1$ ), моноцитарного хемоатрактантного протеїну ( $MCP-1$ ); для визначення індикативних показників обчислювали стандартизовані значення цих показників та їх співвідношення у 100 хворих на гіпертонічну хворобу. По кожному із зазначених показників виконано їх аналіз по стадіях ХХН у хворих з ХХН-I – 30 осіб, ХХН-II – 32 осіб та ХХН-III – 38 осіб. Визначення ендотеліну-1 ( $ET-1$ ) в крові виконано за допомогою реактивів Biotrak™ от Amersham Pharmacia Biotech, що є високочувствую тест-системою для кількісного визначення  $ET-1$ ,  $ET-2$ ,  $Big-ET$ . Матеріалом для дослідження була венозна кров. Визначення фібронектину ( $FN$ ) проведено з використанням набору ІФА- $FN$ , що застосовується для кількісного визначення  $FN$  у плазмі крові. Визначення “вільного” людського  $TNF\alpha$  в сироватці крові виконано методом методом CytElisa –  $TNF\alpha$  (сендвічевий метод ІФА, який вимірює “вільні” форми людського цитокіну фактору некрозу пухлин-альфа ( $TNF\alpha$ )). Трансформуючий фактор росту ( $TGF-\beta_1$ ) та моноцитарний хемоатрактантний протеїн ( $MCP-1$ ) визначали імунферментним набором для кількісного визначення в плазмі (виробник “BIOSOURCE”, Франція).

Для вивчення кореляційних взаємозв'язків з клініко-метаболічними показниками відібрані ті із них, зміна яких по стадіях ХХН була достовірною ( $p<0,05$ ). Результатом виконаного аналізу є корелограма та хронограма стадійних змін клініко-метаболічних та клітинних індикаторів прогресування хронічної хвороби нирок при гіпертонічній хворобі.

**Результати досліджень та їх обговорення.** Вміст ендотеліну-1 у крові ( $ET_K-1$ ), в середньому серед 100 хворих на ГХ, знаходився на рівні ( $53,9\pm 1,8$ ) пг/мл та характеризувався відносною стабільністю при різних стадіях ХХН. Слід зазначити, що розвиток ХХН відбувався при достовірно високих показниках вмісту  $ET_K-1$ , що перевищували референтні значення 2,0-2,5 рази (табл. 1).

Рівень вмісту фібронектину крові ( $FN_K$ ) в середньому по 100 хворим на ГХ становив ( $398,8\pm 46,6$ ) пг/мл і достовірно відрізнявся при всіх стадіях ХХН від референтних рівнів не відрізнявся ( $p>0,05$ ), коливаючись, залежно у межах від ( $380,2\pm 34,8$ ) пг/мл – при ХХН-I до ( $327,2\pm 16,8$ ) пг/мл – при ХХН-III (рис. 1).

Співвідношення  $ET_K/FN_K$  коливалось у межах від ( $0,129\pm 0,006$ ) од – при ХХН-I до ( $0,179\pm 0,005$ )

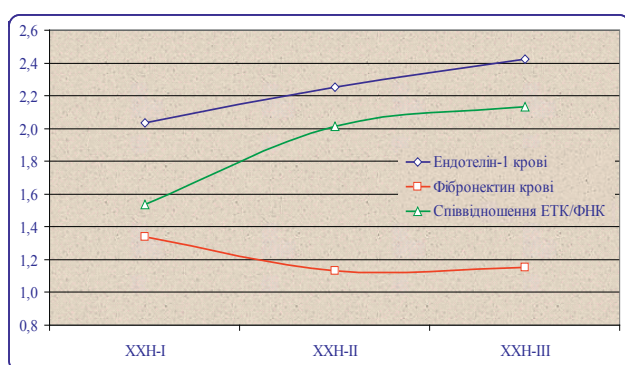
**Таблиця 1**

**Показники стану ендотелію залежно від стадії хронічної хвороби нирок у хворих на гіпертонічну хворобу**

Показники стану ендотелію	Групи хворих з різними стадіями			Усього ${}^2n_{\text{заг}}=100$
	ХХН-I ${}^2n_I=30$	ХХН-II ${}^2n_{II}=32$	ХХН-III ${}^3n_{III}=38$	
Ендотелін-1 крові (ЕТ <sub>к</sub> -1), $n_k=20$ : (24,16±1,63) пг/мл	49,2 ±3,7	54,5 ±2,1	58,6 ±2,2 <sup>a</sup>	53,9 ±1,8
Фібронектин крові (ФН <sub>к</sub> ), $n_k=20$ : (284,3±23,2) пг/мл	380,2 ±34,8	322,1 ±21,3 <sup>a</sup>	327,2 ±16,8 <sup>a</sup>	398,8 ±46,6
Співвідношення ЕТ <sub>к</sub> /ФН <sub>к</sub> , $n_k=20$ : (0,084±0,010) од.	0,129 ±0,006	0,169 ±0,005 <sup>a</sup>	0,179 ±0,005 <sup>a</sup>	0,135 ±0,008

**Примітка:** <sup>a</sup> – достовірність різниці у порівнянні з ХХН-I на рівні  $p<0,05$

<sup>b</sup> – достовірність різниці у порівнянні з ХХН-II на рівні  $p<0,05$ .



**Рис. 1.** Стандартизовані (значення при ХХН-I) показники стану ендотелію у хворих на гіпертонічну хворобу залежно від стадії хронічної хвороби нирок.

од – при ХХН-III та в усіх групах хворих достовірно ( $p<0,001$ ) перевищувало референтні значення групи контролю ((0,084±0,010) од). Як можна дійти висновку з динамічних моделей зміни цього

показника залежно від стадії, при прогресуванні ХХН має місце відносно підвищення цього показника за рахунок повільного зростання рівня ЕТ<sub>к</sub> при одночасному зменшенні вмісту ФН<sub>к</sub>, що може бути використано для клінічного моніторингу ендотеліальної дисфункції у хворих з ХХН.

Інтерлейкіни (IL-1, IL-6), і два TNF (TNF-α і TNF-β) ініціюють, а IL-12 ампліфікує імунні та запальні реакції організму. Одна частина інтерлейкінів є ростовими факторами, інша – виконує роль функціонально - диференційованих факторів. Як виявлено у дослідженні (табл.2), рівень вмісту інтерлейкіну-1 серед 100 хворих на ГХ становив (52,6±6,7) пг/мл, достовірно перевищуючи референтні значення та значно коливаючись, залежно від стадії ХХН.

Так, якщо при ХХН-I цей показник становив (31,1±4,2) пг/мл, то при ХХН-II – (69,0±4,3) пг/мл,  $p<0,001$ , а при ХХН-III вміст інтерлейкіну -1 не змінився, становив (76,4±7,5) пг/мл (табл. 2).

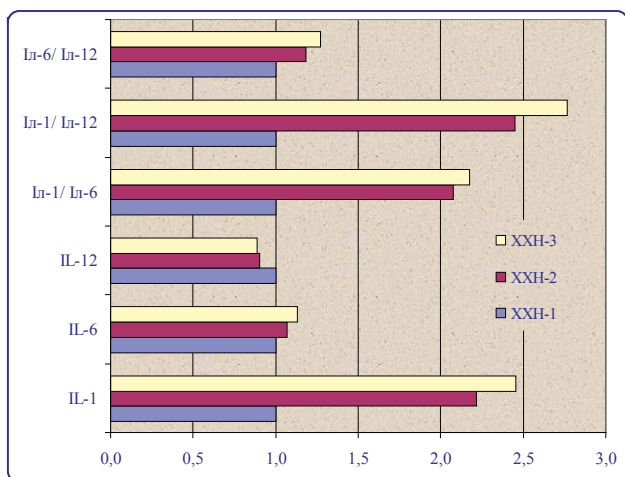
**Таблиця 2**

**Інтерлейкіновий профіль хворих на гіпертонічну хворобу залежно від стадії хронічної хвороби нирок**

Показники інтерлейкінового профілю	Групи хворих на гіпертонічну хворобу			Усього $n_{\text{заг}}=100$
	ХХН-I $n_I=30$	ХХН-II $n_{II}=32$	ХХН-III $n_{III}=38$	
Інтерлейкін-1, пг/мл	31,1±4,2	69,0±4,3 <sup>a</sup>	76,4±7,5 <sup>a</sup>	52,6±6,7
Інтерлейкін-6, пг/мл	19,2±0,4	20,5±0,9	21,7±0,7 <sup>a</sup>	20,9±0,4
Інтерлейкін-12, пг/мл	29,1±0,5	26,3±0,7	25,8±0,8 <sup>a</sup>	27,1±0,5
Співвідношення Іл-1/ Іл-6	1,62±0,19	3,36±0,68	3,52±0,34 <sup>a</sup>	2,85±0,80
Співвідношення Іл-1/ Іл-12	1,07±0,08	2,62±0,10 <sup>a</sup>	2,96±0,14 <sup>a,б</sup>	2,18±0,21
Співвідношення Іл-6/ Іл-12	0,66±0,02	0,78±0,08 <sup>a</sup>	0,84±0,02 <sup>a,б</sup>	0,798±0,025

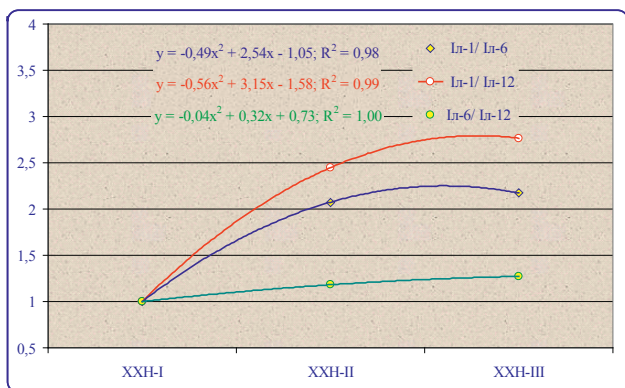
**Примітка:** <sup>a</sup> – достовірність різниці у порівнянні з ХХН-I на рівні  $p<0,05$

<sup>b</sup> – достовірність різниці у порівнянні з ХХН-II на рівні  $p<0,05$ .



**Рис. 2.** Стандартизовані показники інтерлейкінового профілю хворих на гіпертонічну хворобу залежно від стадії хронічної хвороби нирок.

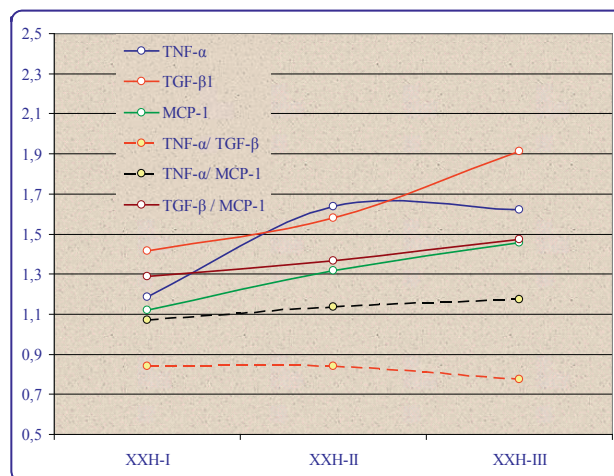
Рівень вмісту інтерлейкіну-6 серед 100 хворих на ГХ становив  $(20,9 \pm 0,4)$  пг/мл, достовірно відрізняючись між ХХН-1 та ХХН-III. Так, якщо при ХХН-1 вміст інтерлейкіну-6 становив  $(19,2 \pm 0,4)$  пг/мл, то при ХХН-III він достовірно ( $p < 0,05$ ) вищий, складаючи  $(21,7 \pm 0,7)$  пг/мл. Слід зазначити, що вміст інтерлейкіну-6 більш прогресивно збільшувався між II та III стадіями ХХН (табл. 2, рис. 2). Слід зазначити, що збільшення активності IL-1 та TNF- $\alpha$  має місце на другій та третій стадії ХХН, що свідчить про «віддалену» активність системної прозапальної відповіді. Ці динамічні зміни стану цитокінової мережі можна віднести до дії фактору часу та поступового функціонального виснаження імунної системи. Окрім того, у контексті прогресування ХХН, важливе значення має і поступове зменшення функціонуючих клітин, що виступають одним із продуцентів цитокінів. Отже, при ХХН у хворих на гіпертонічну хворобу має місце гострофазова відповідь у II та III стадіях ХХН з формуванням відповідного цитокінового профілю (рис.3).



**Рис. 3.** Зміна стандартизованого (значеннями при ХХН-I) інтерлейкінового профілю хворих на гіпертонічну хворобу залежно від стадії хронічної хвороби нирок.

Виходячи з того, що цитокіни виступають у ролі регуляторів основних етапів життєдіяльності клітин, модулюючи процеси проліферації, диференціації, міграції, спеціалізованого функціонування, апоптозу та, насамперед, регулюють розвиток місцевих захисних реакцій, можна дійти висновку що за рахунок зростання вмісту прозапальних цитокінів IL-1 та пухлинноекстринного фактора (TNF- $\alpha$ ), а також хемокінів у хворих на ГХ реалізуються клітинні механізми розвитку ХХН. При цьому, на етапах прогресування ХХН у хворих на ГХ, найбільш виразними змінами характеризується рівень вмісту трансформуючого фактору росту (TNF- $\alpha$ ; табл.3).

Так, якщо при ХХН-I вміст TNF- $\alpha$  достовірно ( $p < 0,001$ ) вищий ніж в групі контролю (де він становить  $(42,3 \pm 2,1)$  пг/мл) та перевищує референтні значення в 1,2 рази і становить  $(50,2 \pm 2,5)$  пг/мл, то при ХХН-II вміст TNF- $\alpha$  достовірно ( $p < 0,001$ ; в 1,5-1,7 разів) вищий (рис.4).



**Рис. 4.** Стандартизовані (значеннями контрольної групи) показники цитокінового профілю хворих на гіпертонічну хворобу залежно від стадії хронічної хвороби нирок.

На другому ранговому місці за динамікою змін – трансформуючий фактор росту (TGF- $\beta_1$ ), рівень якого первинно (при ХХН-I) достовірно ( $p < 0,001$ ) перевищує референтні значення групи контролю (відповідно  $(56,0 \pm 4,3)$  пг/мл та  $(79,2 \pm 5,1)$  пг/мл). Слід зазначити, що найбільша динаміка змін цього показника має місце при прогресуванні на II-III стадіях ХХН, коли він зростає на (20-25) %, сягаючи  $(107,0 \pm 3,4)$  пг/мл,  $p < 0,001$ . Дещо менш інформативні, ніж TNF- $\alpha$  та TGF- $\beta_1$  але достовірні показники вмісту моноцитарного хемоатрактантного протеїну (MCP-1): при ХХН-I його вміст перевищує референтні значення групи контролю, а при ХХН-II вміст MCP-1 зростає на 18,0%, сягаючи рівня  $(190,3 \pm 5,9)$  пг/мл (табл. 3).

Вивчення показників співвідношення між вмістом TNF- $\alpha$ , TGF- $\beta_1$  та MCP-1 виявило достатню їх стабільність при різних стадіях ХХН, при цьому зазначаємо, що референтні значення зберігалось лише за показником співвідношення

Таблиця 3

## Цитокиновий профіль хворих на гіпертонічну хворобу залежно від стадії хронічної хвороби нирок

Показники цитокинового профілю та (у дужках) їх референтні значення	Групи хворих на гіпертонічну хворобу			Усього $n_{\text{заг}}=100$
	XXH-I $n_I=30$	XXH-II $n_{II}=32$	XXH-III $n_{III}=38$	
Пухлиннонекротичний фактор (TNF- $\alpha$ , пг/мл) ( $n_K=10: 42,3\pm 2,1$ )	50,2 $\pm 2,5$	69,2 $\pm 3,2^a$	68,5 $\pm 4,3^a$	64,7 $\pm 7,3$
Трансформуючий фактор росту (TGF- $\beta$ 1, пг/мл) ( $n_K=10: 56,0\pm 4,3$ )	79,2 $\pm 5,1$	88,4 $\pm 4,5^a$	107,0 $\pm 3,4^{a,b}$	103,8 $\pm 9,3$
Моноцитарний хемоатрактантний протеїн (MCP-1, пг/мл) ( $n_K=10: 144,6\pm 4,8$ )	162,0 $\pm 4,6$	190,3 $\pm 5,9^a$	210,7 $\pm 6,9^{a,b}$	187,4 $\pm 14,2$
Співвідношення TNF- $\alpha$ / TGF- $\beta$ ( $n_K=10: 0,75\pm 0,05$ )	0,63 $\pm 0,06$	0,63 $\pm 0,05$	0,58 $\pm 0,04$	0,61 $\pm 0,09$
Співвідношення TNF- $\alpha$ / MCP-1 ( $n_K=10: 0,29\pm 0,01$ )	0,31 $\pm 0,02$	0,33 $\pm 0,02$	0,34 $\pm 0,02^a$	0,32 $\pm 0,05$
Співвідношення TGF- $\beta$ / MCP-1 ( $n_K=10: 0,38\pm 0,02$ )	0,49 $\pm 0,03$	0,52 $\pm 0,04$	0,56 $\pm 0,03^a$	0,52 $\pm 0,05$

Примітка: <sup>a</sup> – достовірність різниці у порівнянні з XXH-I на рівні  $p < 0,05$ ;

<sup>b</sup> – достовірність різниці у порівнянні з XXH-II на рівні  $p < 0,05$ .

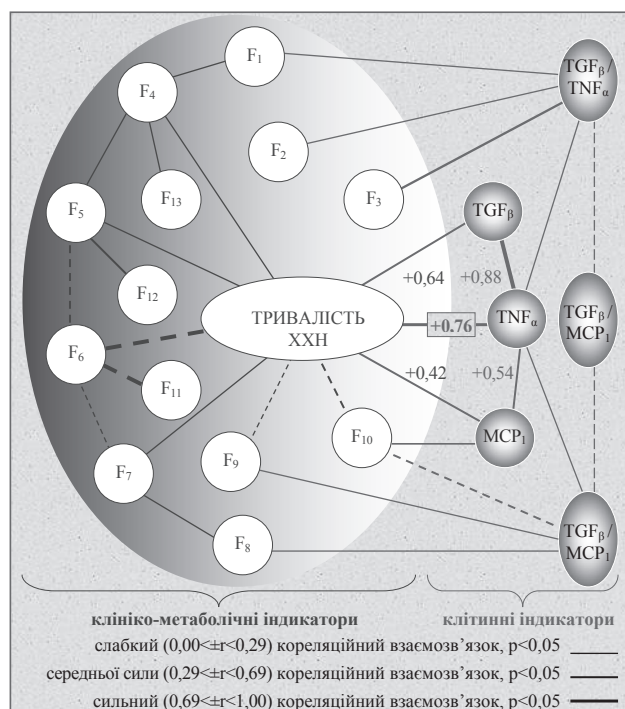


Рис. 5. Кореляційні плеяди окремих патогенетичних взаємозв'язків механізму прогресування хронічної хвороби нирок при гіпертонічній хворобі.

TNF- $\alpha$ / MCP-1, тоді як показник TNF- $\alpha$ / TGF- $\beta$  при XXH-III був достовірно та значимо нижчим ( $p < 0,01$ ) за референтний рівень (рис. 5).

Із наведеного можна дійти висновку, що найбільш інформативним абсолютним показником є вміст TNF- $\alpha$ , відносним – співвідношення TNF- $\alpha$ / MCP-1. Виконання задач дослідження та його комплексної програми передбачало вивчення взаємозв'язків між клітинними індикаторами прогресування XXH та клініко-метаболическими показниками хворих на ГХ. Кореляційна плеяда окремих патогенетичних взаємозв'язків механізму прогресування хронічної хвороби нирок при гіпертонічній хворобі містить клітинні індикатори та найбільш інформативні клініко-метаболическі показники: F<sub>1</sub> - тривалість артеріальної гіпертензії; F<sub>2</sub> - моноцити, %; F<sub>3</sub> - співвідношення IL-1/IL-12; F<sub>4</sub> - частота кардіалгій; F<sub>5</sub> - креатинін крові; F<sub>6</sub> - швидкість клубочкової фільтрації; F<sub>7</sub> - калій крові; F<sub>8</sub> - ліпопротеїди дуже низької щільності; F<sub>9</sub> - тригліцериди; F<sub>10</sub> - фібронектин; F<sub>11</sub> - протеїнурія; F<sub>12</sub> - сечовина крові; F<sub>13</sub> - пульсовий артеріальний тиск (рис.6).

В процесі дослідження з'ясовано, що процес прогресування XXH при гіпертонічній хворобі характеризується розгалуженою системою взаємозв'язків та у найбільшій мірі визначається взаємозв'язком рівня вмісту TNF- $\alpha$  з тривалістю ГХ. Слід зазначити, що численні міжфакторні взаємозв'язки клітинних індикаторів прогресу-

Клітинні індикатори	Стадії захворювання		
	ХХН-I	ХХН-II	ХХН-III
Пухлиннонекротичний фактор (TNF- $\alpha$ )	1,19	1,64	1,62
Трансформуючий фактор росту (TGF- $\beta$ 1)	1,41	1,58	1,91
Моноцит. хемоатрактантний протеїн (MCP-1)	1,12	1,32	1,46
Ендотелін-1 крові (ЕТ <sub>к</sub> )	2,04	2,26	2,43
Фібронектин крові (ФНК)	1,34	1,13	1,15
Співвідношення ЕТ <sub>к</sub> /ФНК	1,54	2,01	2,13
Інтерлейкін-1	1,00	2,22	2,46
Інтерлейкін-6	1,00	1,07	1,13
Інтерлейкін-12	1,00	0,90	0,89

**Рис 6.** Хронограма змін клітинних індикаторів прогресування хронічної хвороби нирок при гіпертонічній хворобі.

вання реалізуються як за рахунок безпосереднього впливу так і опосередковано.

#### Висновки.

Залежно від стадії ХХН у хворих на гіпертонічну хворобу, індикаторами прогресування:

1. Для ранньої діагностики ХХН слід застосовувати показники вмісту ендотеліну (ЕТ<sub>к</sub>), трансформуючого фактора росту (TGF- $\beta$ <sub>1</sub>) та фібронектину крові (ФНК);

2. При ХХН-I у системі клінічного моніторингу прогресування слід застосовувати показники вмісту ендотеліну-1 крові (ЕТ<sub>к</sub>), інтерлейкіну-1 (IL-1) та пухлиннонекротичного фактору (TNF- $\alpha$ );

3. При ХХН-II індикатором прогресування є рівень вмісту інтерлейкіну-1 (IL-1), ендотеліну-1 (ЕТ<sub>к</sub>), та трансформуючого фактору росту (TGF- $\beta$ <sub>1</sub>).

**Перспективи подальших досліджень** пов'язані з вивченням та порівняльним аналізом ефективності корекції клітинних механізмів прогресування ХХН з метою оптимізації комплексного лікування.

#### СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Пиріг Л.А. Патологія нирок у профілактичній та діагностично-лікувальній діяльності сімейного лікаря // Сімейна медицина.-2000ю-№1-23.-С.45-48.
2. Семидоцька Ж.Д. Інтерлейкіни – маркери течення хронічної хвороби нирок / Ж.Д.Семидоцька, Т.С.Оспанова, І.А. Чернякова, В.В.Семирожкин, А.Б.Борзенко, О.І.Ромаданова // Матеріали III з'їзду нефрологів України.-Луганськ, 2009. – С. 44-48.
3. Семидоцька Ж.Д. Про чинники прогресування хронічної ниркової недостатності / Ж.Д. Семидоцька, Т.С. Оспанова, О.С. Більченко, І.О. Чернякова, О.І. Місюра, Т.В. Бездітко, О.І. Ромаданова, О.В. Авдеева, Т.Ю. Хімич, Н.М. Андон'єва, Н.Я. Котулевич, О.В. Сиваш, К.О. Красовська, Р.В. Алексеєнко // Український журнал нефрології та діалізу. – 2005. - № 3 (6). – С. 57-60.
4. Семидоцька Ж.Д. Чинники прогресування хронічної ниркової недостатності / Ж.Д. Семидоцька, І.О. Чернякова, О.І. Місюра, О.С. Більченко, Т.С. Оспанова, О.І. Ромаданова, Т.К. Ентіна // Акт. проблеми нефрології: Зб. наук. праць.-Київ, 2001.- Вип 6.-С.264-269.
5. Sappino AP, Schurch W, Gabbiani G: Differentiation repertoire of fibroblastic cells: Expression of cytoskeletal proteins as marker of phenotypic modulations // Lab Invest 1990;63:144-161.
6. Wang S, Dcnichilo M, Brubaker C, Hirschberg R: Connective tissue growth factor in tubulointerstitial injury of diabetic nephropathy // Kidney, 2001.-№60.-С.96-105.

**УДК** 616-006.312-036.12:611.018.74

#### ИНДИКАТОРЫ КЛЕТОЧНЫХ МЕХАНИЗМОВ ПРОГРЕССИРОВАНИЯ ХРОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ ПОЧЕК У ПАЦИЕНТОВ С ГИПЕРТОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ

Ромаданова О.И.

**Резюме.** Изучены клеточные механизмы прогрессирования хронической болезни почек (ХБП) при гипертонической болезни и доказано, что у больных гипертонической болезнью для ранней диагностики ХБП следует использовать показатели содержания эндотелина (ЕТ<sub>к</sub>), трансформирующего фактора роста (TGF- $\beta$ <sub>1</sub>) и туморнекротического фактора (TNF- $\alpha$ ); у больных гипертонической болезнью с ХБП-I в системе клинического мониторинга прогрессирования следует использовать показатели трансформирующего фактора роста (TGF- $\beta$ <sub>1</sub>), тогда как при ХБП-II - индикатором прогрессирования является содержание моноцитарного хемоатрактантного протеина (MCP-1).

**Ключевые слова:** вторичные гломерулярные поражения, гипертоническая болезнь, прогрессирование, клеточные механизмы.

**УДК** 616-006.312-036.12:611.018.74

#### ИНДИКАТОРЫ КЛІТИННИХ МЕХАНІЗМІВ ПРОГРЕСУВАННЯ ХРОНІЧНОЇ ХВОРОБИ НИРОК У ХВОРИХ НА ГІПЕРТОНІЧНУ ХВОРОБУ

Ромаданова О.І.

**Резюме.** Досліджено клітинні механізми прогресування хронічної хвороби нирок (ХХН) при гіпертонічній хворобі та доведено, що у хворих на гіпертонічну хворобу для ранньої діагностики ХХН слід застосовувати показники вмісту ендотеліну ( $ET_K$ ), трансформуючого фактора росту ( $TGF-\beta_1$ ) та пухлиннонекротичного фактора ( $TNF-\alpha$ ); у хворих на гіпертонічну хворобу з ХХН-I у системі клінічного моніторингу прогресування слід застосовувати показники вмісту трансформуючого фактора росту ( $TGF-\beta_1$ ), тоді як при ХХН-II індикатором прогресування є рівень моноцитарного хемоатрактантного протеїну (MCP-1).

**Ключові слова:** вторинні гломерулярні ураження, гіпертонічна хвороба, прогресування, клітинні механізми.

**UDC** 616-006.312-036.12:611.018.74

**INDICATORS of CELLULAR MECHANISMS of PROGRESSION of CHRONIC KIDNEY DISEASE in PATIENTS with IDIOPATHIC HYPERTENSIA**

**Romadanova O. I.**

**Summary.** The author has investigated cellular mechanisms of chronic kidney disease (CKD) progression in patients with chronic in idiopathic hypertension and provided evidence that for early diagnostics of CKD in patients with in idiopathic hypertension one should use content indices of endothelin (ET), transforming growth factor (TGF- $\beta_1$ ) and tumor-necrotizing factor (TNF- $\alpha$ ); in patients with chronic glomerulonephritis with CKD-I one should use content indices of transforming growth factor (TGF- $\beta_1$ ) in the system of clinical monitoring, while the level of monocytic chemoattractant protein (MCP-1) is the indicator of progression in case of CKD-II.

**Key words:** secondary glomerular injuries, idiopathic hypertension, progression, cellular mechanisms.

Стаття надійшла 27.10.2010 р.

**УДК** 615:547.419.5

**О. Л.Тимчишин, В. В.Годован, А. І.Даніленко**

## **ПАТОМОРФОЛОГІЯ ПАРЕНХІМАТОЗНИХ ОРГАНІВ ЩУРІВ НА ТЛІ КУРСОВОГО ВВЕДЕННЯ НОВОЇ БІОЛОГІЧНО АКТИВНОЇ РЕЧОВИНИ МЕДГЕРМУ**

**Одеський національний медичний університет (м. Одеса)**

Робота є фрагментом НДР кафедри загальної та клінічної фармакології «Комплексне експериментальне вивчення фармакологічної активності нових похідних германійвмісних сполук з біолігандами» (№ держреєстрації 0105U008878).

**Вступ.** У попередніх дослідженнях нами було встановлено, що цілеспрямовано синтезована нова біологічно активна речовина (БАР) в ряду координаційних сполук германію і оксіетилідендифосфонові кислоти – медгерм (купрум-оксіетилідендифосфонатогерманат) є перспективною сполукою для створення на її основі нового лікарського препарату [11, 6].

Увага до даної БАР обумовлена не тільки тим, що ця речовина є комплексною сполукою германію і оксіетилідендифосфонові кислоти, а перш за все тим, що як біоліганд в ній використаний біологічно активний есенціальний мікроелемент – купрум. За-

гальний вміст купруму в тілі людини складає 100–150 мг [1]. Із отриманою з їжею кількістю міді до 2–3 мг на добу, абсорбується в організмі 30 %. Купрум грає важливу роль у метаболічних процесах людини [2]. Даний мікроелемент міститься в організмі у вигляді комплексних сполук з білками (церулоплазмін, гемокупреїн, плацентокупреїн, гепатокупреїн та ін.). 60–90 % купруму плазми крові і 3 % загального вмісту купруму в організмі приходить на долю головного купрумвмісного білку плазми крові церулоплазміну, який виконує ряд важливих в організмі біологічних функцій. Він має антиоксидантну активність, активує окиснення аскорбінової кислоти, біогенних амінів (норадреналіну, серотоніну) і сульфгідрильних сполук, а також інактивує активні форми кисню, запобігаючи перекисному окисненню ліпідів, підвищує стабільність клітинних мембран, бере участь в імунологічних реакціях, іонному обміні [3, 10]. Церулоплазмін стиму-