

УДК 796.015.6:577.1:612.01

СИНТЕЗ, АНАЛІЗ СТРУКТУРИ І БІОЛОГІЧНИХ ПРОГНОЗІВ СПЕКТРУ ДІЯЛЬНОСТІ ANTILACTATE

Драчук О., Семенов С., Олійник С.

Резюме. Були розроблені, узагальнені і описані нові похідні яблучної кислоти і моно-[(2-диметил-аміно) етил ефір] янтарної кислоти. Структура речовини була доведена методом ЯМР-спектроскопії. Нове речовина отримала назву Antilactate. Його фармакологічна активність була передбачена 2D-QSAR методом за допомогою програми PASSInet. Доведені стимулювання обміну речовин, антигіпертензивні, антигіпоксичні, антиоксидантні і радіопротекторні властивості. Структура Antilactate була проаналізована квантово-хімічним методом. Оптимізація геометрії проводилася з використанням стандартних методів градієнту на PM3. Заряди були розраховані методом 6-31 KB G (D, P).

Ключові слова: спортивна медицина, бурштинова кислота, яблучна кислота, QSAR.

UDC 796.015.6:577.1:612.01

SYNTHESIS, STRUCTURE ANALYSIS AND BIOLOGICAL ACTIVITY SPECTRUM PREDICTION OF ANTILACTATE

Drachuk O., Semenov S., Oliynyk S.

Summary. A new derivative of malic acid and mono-[(2-dimethyl amino)ethyl ether] of succinic acid has been developed, synthesized and described. Structure of the substance was proved by NMR-spectroscopy. New substance was called antilactate. Its pharmacological activity was predicted by 2D-QSAR methodology with program PASSInet. Stimulation of metabolism, antihypertensive, antihypoxic, antioxidant and radioprotective properties are found. Structure of antilactate has been analyzed by quantum-chemical methods. Geometry optimization was performed using standard gradient techniques at the PM3 method. Atomic charges were calculated by HF 6-31 G (d, p) method.

Key words: sport medicine, succinic acid, malic acid, QSAR.

Стаття надійшла 24.03.2011 р.

УДК 616.61 – 053.9

І. П. Катеренчук, Л. П. Саричев, Г. Л. Пустовоїт, Ю. А. Кострікова, Т. І. Ярмола

ОСОБЛИВОСТІ ВІКОВИХ ЗМІН ФУНКЦІОНАЛЬНИХ СТРУКТУР НИРОК

ВДНЗ України „Українська медична стоматологічна академія” (м. Полтава)

Зв'язок з плановими науково-дослідними роботами: публікація є фрагментом науково-дослідної роботи “Дослідження молекулярно-генетичних аспектів патогенезу артеріальної гіпертензії для розробки нових методів діагностики та диференційованого лікування” (№ державної реєстрації 0103V004857).

Вступ. Демографічна ситуація у світі характеризується тенденцією до постаріння населення та збільшенням відносної кількості людей старших вікових груп, причому, означена категорія людей є найбільш швидко зростаючою. Проблеми геронтології та геріатрії набувають все більшого значення у зв'язку зі зростанням захворюваності означеної категорії населення як взагалі, так і зокрема на інфекційні запальні захворювання нирок [3]. При цьому, аналіз джерел інформації свідчить про значні розбіжності у трактуванні вікових змін у нирковій тканині взагалі [5, 8], так і ознак хронічного пієлонефриту (ПН) [1, 4]. Це пов'язано з неоднозначним розумінням різними дослідниками вікових змін, що відбуваються під впливом зовнішніх та внутрішніх факторів і мають відбитки на окремих структурно-функціональних елементах нирки [7]. На початку 90-х років минулого століття у клінічну практику увійшов термін “ремоделювання”, сутність якого полягає у здатності органів та систем змінювати структуру та геометрію у відповідь на довготривалий вплив патологічних агентів [2].

Мета дослідження. Встановити особливості вікового ремоделювання нирок.

Об'єкт і методи дослідження. Проведений порівняльний аналіз функціонально-активних структур нирок в осіб молодого і зрілого віку (20-44 роки), середнього віку (45-59 років) та похилого і старечого віку (≥60 років). Гістологічні дослідження проводилися на препаратах, що були виготовлені із шматочків нирок, взятих від 15 померлих віком 20-44 роки (середній вік склав 36,2±2,21 років), 15 померлих віком 45-59 років (середній вік - 52,7±1,56 років) та 15 осіб віком ≥60 років (середній вік - 69,6±2,89 років), у яких за життя не спостерігалось захворювань нирок. Гістологічні зрізи товщиною 7-15 мкм фарбували гематоксилін-еозином, по Ван-Гізон та по Харту. Гістологічні препарати вивчали при різному збільшенні мікроскопу фірми Olympus „C3040-ADUP” з використанням спеціальної програми

„Олімпус ДП Софт”. Проводили гістометричні дослідження мікрогемосудин та ниркових тілець у різні вікові періоди онтогенезу. Загальний обсяг гістометричних досліджень включав 356 полів зору мікроскопу.

Статистичну обробку матеріалу проводили параметричним методом оцінки відмінностей між двома групами середніх величин та їх погрішності ($M \pm m$) за допомогою критерію Ст'юдента, використовуючи пакет сучасних прикладних програм для математичного аналізу метричних даних.

Результати досліджень та їх обговорення. За результатами дослідження, у людей похилого і старечого віку спостерігаються специфічні зміни ниркових структур, зумовлені старінням. Аналіз гістологічних препаратів свідчить про посилення з віком як у кількісному, так і у якісному плані, процесів ремоделювання функціонально-активних структур нирки. Навіть впродовж того періоду онтогенезу, який визначається як молодість та зрілість, відбувається певна структурна перебудова нирки. Вже у віковій групі - 20-44 роки практично в усіх випадках спостерігаються поодинокі вогнища нефросклерозу. Підвищення інтенсивності колагеногенезу, призводить до склерозу та деформації мікрогемосудин.

За даними морфометрії, зовнішній діаметр артеріальних судин у середньому віці зростає більше, ніж у два рази у порівнянні з молодим та зрілим віком. У подальшому темпи зростання цього показника уповільнюються. Товщина стінок мікрогемосудин у досліджуваних об'єктів молодого та зрілого віку достовірно менша у порівнянні з об'єктами середнього віку ($0,17 \pm 0,03$ мкм проти $0,22 \pm 0,02$ мкм; $p < 0,001$) та похилого і старечого віку ($0,17 \pm 0,03$ мкм проти $0,26 \pm 0,03$ мкм; $p < 0,05$). Площа поперечного перерізу мікрогемосудин у досліджуваних об'єктів молодого та зрілого віку виявилась удвічі меншою, ніж у об'єктах середнього віку ($0,55 \pm 0,18$ мкм² проти $1,24 \pm 0,2$ мкм²; $p > 0,05$) та похилого і старечого віку ($0,55 \pm 0,18$ мкм² проти $1,40 \pm 0,27$ мкм²; $p < 0,05$). Більш виражену вікову перебудову мікрогемосудинного русла у порівнянні з іншими структурами нирки можна пояснити значним його перервантанням за рахунок загального артеріо- та атеросклерозу.

У свою чергу, зміни у мікрогемосудинному руслі

порушують нормальні трофічні процеси і викликають перебудову функціонально активних структур нирок. Ниркові тільця у зоні нефросклерозу піддаються вираженим деструктивним змінам. У ділянках, що містять загиблі ниркові тільця, закономірно спостерігаються деструктивні зміни тубулярного апарату. За результатами дослідження, з віком розміри нирок достовірно зменшуються. На розрізі визначається витончення коркового шару. При мікроскопічному дослідженні коркової речовини відмічається зменшення кількості ниркових тілець на одиницю площі. На гістологічних препаратах досліджуваних об'єктів молодого віку, як правило, виявляються скупчення ниркових тілець до 7-10 в одному полі зору. Разом з тим, після 40 років у поле зору мікроскопу рідко попадає більше ніж 3-4 функціонуючих ниркових тілець.

Аналізуючи вікові зміни ниркової тканини, ми порівняли питому вагу патологічно змінених ниркових тілець в осіб різних вікових груп. Виявилось, що у досліджуваних об'єктів молодого віку цей показник майже удвічі менший, ніж у об'єктів середнього віку та утричі менший у порівнянні з об'єктами похилого і старечого віку: 12,2%, 22,9% та 35,7% відповідно. Виявлені відмінності, безсумнівно, свідчать про існування „фізіологічної дегенерації” структурних елементів нирки, яка з віком посилюється. На місці загиблих ниркових тілець спостерігається розростання волокнистої сполучної тканини. Екстраполюючи місцеві зміни на орган у цілому можна стверджувати, що у людей похилого і старечого віку загальна кількість інтактних ниркових тілець значно зменшена, порівняно з більш молодію віковою категорією. Природньо, що у таких умовах резервні функціональні можливості нирок осіб похилого і старечого віку значно знижені.

Морфометричний аналіз об'ємів окремих частин ниркового тільця дав змогу визначити, що з віком об'ємні показники структурних елементів нирки достовірно збільшуються. При цьому, найбільші темпи об'ємного росту зафіксовані у показниках самого ниркового тільця, а темпи зростання об'ємів клубочку та капсули залишаються майже однаковими. Безумовно, збільшення об'єму функціональної одиниці свідчить про розвиток пристосувальних процесів у відповідь на загибель окремих тілець. Важливо відмітити, що у людей похилого і старечого віку відмічається зростання склеротичних процесів як у корковій, так і у мозковій речовині нирки. Паралельно з вищезазначеними віковими змінами у ниркових тільцях спостерігається гістологічна перебудова тубулярного апарату. На місці облітерованих тубулярних структур розростається молода сполучна тканина. Ділянки цієї тканини з віком поступово збільшуються, при цьому сама вона перетворюється на грубоволокнисту, з наявністю значної кількості клітин фібробластичного ряду. При цьому, спостерігається компенсаторна гіпертрофія каналців.

Характерним морфологічним проявом інволютивних процесів у нирках є формування різноманітних клітинних інфільтратів, яке ряд вчених вважають важливою морфологічною ознакою хронічного пієлонефриту [9]. За результатами дослідження, незалежно від характеру розподілу клітин в означених інфільтратах, основну масу складають мононуклеари лімфоїдного ряду. У меншій кількості зустрічаються плазмоцити та макрофаги. Ці клітини мають

гематогенне походження, про що свідчить виявлення їх скупчень навколо гіперемованих судин, найчастіше вен. Нерідко клітинні інфільтрати утворюють мікровузлики, які складаються з лімфоцитів або макрофагів та не мають зародкових центрів, що також свідчить про їх гематогенне походження. Формування виявлених мононуклеарних інфільтратів можна розцінювати, як прояв місцевої імунної реакції у відповідь на дію антигену. Природа антигену може бути різноманітною, у тому числі зруйнований нирковий клубочок, на який спрямована імунна відповідь організму.

Особливої уваги заслуговує факт виявлення тиреоїдизації нирок в осіб, померлих від причин, що не були пов'язані з патологією нирок. Більше того, в анамнезі ці люди не мали ознак ниркових хвороб. Еозинофільна речовина, за нашими спостереженнями, виявляється в різних структурних елементах нирки. Серед них: тубулярні структури мозкової речовини нирки, просвіти кровоносних судин (артеріальних та венозних), порожнина капсули Шумлянського-Боумана. В останньому випадку колоїд поступово накопичується у порожнині ниркового тільця, викликаючи атрофію та повну загибель клубочка. У подальшому ця речовина заповнює всю звільнену від клубочка порожнину, викликаючи її збільшення. Зважаючи на значну розповсюдженість означеної речовини у судинах, можна припустити, що вона являє собою видозмінену плазму крові. На відміну від існуючих поглядів [1, 6], ми вважаємо, що означений феномен не має відношення до інфекційного запального процесу в нирках.

Висновки.

1. Вікова перебудова, починаючись на мікроциркуляторному рівні, порушує нормальні трофічні процеси, створюючи умови для хронізації інфекційного запального процесу в нирках, розвитку складень у вигляді артеріальної гіпертензії та ниркової недостатності.
2. Після 60 років прогресивно зменшується кількість ниркових тілець на одиницю площі ниркової тканини. При цьому, питома вага патологічно змінених нефронів у об'єктів молодого віку майже удвічі менша (12,2% проти 22,9%) у порівнянні з об'єктами середнього віку та утричі менша (12,2% проти 35,7%) у порівнянні з об'єктами похилого і старечого віку. Внаслідок вищезазначеного резервні функціональні можливості нирок у людей похилого і старечого віку значно знижені.
3. Частота хронічного ПН за літературними даними, які ґрунтуються на патоморфологічних дослідженнях, може бути завищеною. Формування мононуклеарних інфільтратів у нирках, яке вважається морфологічною ознакою хронічного ПН, за результатами дослідження є проявом місцевої імунної реакції у відповідь на дію антигену, яким може виступати зруйнований нирковий клубочок. Підтвердженням вищевикладеного є виявлення феномену “тиреоїдизація нирки”, який вважається важливою ознакою хронічного ПН, в осіб, померлих від причин, не пов'язаних з патологією нирок.

Перспективи подальших розробок у даному напрямку. Дані, отримані нами в результаті дослідження, будуть використані для удосконалення методів діагностики та лікування у хворих на хронічний пієлонефрит, залежно від вікової категорії.

Список літератури

1. Коэн А. Инфекционные заболевания почек / А. Коэн, С. Наст // Нефрология. – 1998. – Т.2., №3. – С.123-126.
2. Кутырина И.М. Ремоделирование сосудов при хронической почечной недостаточности / И.М. Кутырина, Т.Е. Руденко, М.Ю. Дзитолева // Новости медицины и фармации: Нефрология. – 2005. – №11-12 (171-172). – С.7-8.
3. Таралло В.Л. Здоров'я населення й методи вимірювання соціально-біологічних факторів у його формуванні / В.Л. Таралло, В.О. Колоденко // Одеський медичний журнал. — 1999. — №5 (55). — С.71-75.
4. Bergeron M.G. Treatment of pyelonephritis in adults / M.G. Bergeron // Med. Clin. North Amer. Antimicrobial Therapy. – 1995. – Vol.79, №3. – P.619-649.
5. Childs S.J. Bacteriuria and urinary infections in the elderly / S.J. Childs, R.J. Egan // Urol. Clin. N. Amer. – 1996. – Vol.23. – P.43-53. ,
6. Heptinstall R. Pyelonephritis: Pathologic features / R. Heptinstall // Pathology of the kidney. Ed.by R.H.Heptinstall. – Boston/London: Little, Brown and Company, 1992. – P.1489-1562.

7. Kleiner W. Urologische erkrankungen alterer menschen / W. Kleiner // Z.Naturheilk.—1989.— Bd.41, №5.— P.151-156.
8. Miller O. Urinary tract infection and pyelonephritis / O. Miller, R.Hemphill // Emerg. Med. Clin. N. Amer.— 2001.— Vol. 19.— P.655-674.
9. Risdon R.A. Pyelonephritis and reflux nephropathy / R.A. Risdon // Renal pathology with clinical and functional correlation. Ed.by C.C.Tisher, B.M.Brenner. - Philadelphia: Lippincott, 1994.— P.832-861.

УДК 616.61 – 053.9

ОСОБЛИВОСТІ ВІКОВИХ ЗМІН ФУНКЦІОНАЛЬНИХ СТРУКТУР НИРОК

Катеренчук І. П., Саричев Л. П., Пустовойт Г. Л., Кострікова Ю. А., Ярмола Т. І.

Резюме. Проведене вивчення особливостей вікової перебудови нирок. Аналіз гістологічних препаратів, взятих від 45 померлих, у яких за життя не спостерігалось захворювань нирок, свідчить про збільшення з віком як у кількісному, так і у якісному плані, процесів ре моделювання функціонально-активних структур нирки. Підвищення інтенсивності колагеногенезу призводить до нефросклерозу та деформації мікрогемосудин. Зміни у мікрогемосудинному руслі порушують нормальні трофічні процеси у нирках. Після 60 років питома вага ниркових тілець, що знаходяться у деструктивній стадії, збільшується утричі. Формування моноклеарних інфільтратів у нирках, що вважалося морфологічною ознакою хронічного піелонефриту, найвірогідніше є проявом місцевої імунної реакції.

Ключові слова: нефросклероз, мікрогемосудинне русло, функціонально-активні структури нирки, колагеногенез.

УДК 616.61 – 053.9

ОСОБЕННОСТИ ВОЗРАСТНЫХ ИЗМЕНЕНИЙ ФУНКЦИОНАЛЬНЫХ СТРУКТУР ПОЧЕК

Катеренчук И. П., Сарычев Л. П., Пустовойт А. Л., Кострикова Ю. А., Ярмола Т. И.

Резюме. Проведено изучение особенностей возрастной перестройки почек. Анализ гистологических препаратов, взятых от 45 умерших, которые при жизни не имели каких-либо данных о нефрологической патологии, свидетельствует об усилении с возрастом как в количественном, так и в качественном плане, процессов ремоделирования функционально-активных структур почки. Повышение интенсивности коллагеногенеза ведет к нефросклерозу и деформации микрогемососудов. Изменения в микрогемососудистом русле нарушают нормальные трофические процессы в почках. После 60 лет удельный вес почечных телец, которые находятся в деструктивной стадии, утроивается. Формирование моноклеарных инфильтратов в почках, считающееся морфологическим признаком хронического пиелонефрита, вероятно является проявлением местной иммунной реакции.

Ключевые слова: нефросклероз, микрогемососудистое русло, функционально-активные структуры почки, коллагеногенез.

UDC 616.61 – 053.9

FEATURES OF AGE CHANGES IN THE FUNCTIONAL STRUCTURES OF KIDNEY

Katerenchuk I.P., Sarychev L.P., Pustovoi A.L., Kostrikova Yu.A., Yarmola T.I.

Summary. We evaluated a peculiarities of kidney age remodeling. Histological analyses taken from 45 dead persons, that didn't have had a renal pathology, indicate that in aging person functionally-active renal structures undergo as a quantitative, so a qualitative change. Amplification of collagenogenesis leads to nephrosclerosing and deformation of micro blood vessels. Changes in blood vessels condition a dystrophic process in kidneys. In the age above 60 the density of corrupted nephrones triples. It was confirmed that the rate of chronic pyelonephritis based on literature material is overstated. Forming of a mononuclear infiltrates in kidneys, often evaluated as a chronic pyelonephritis morphological sign, seems to be a manifestation of local immune response to antigen's.

Key words: nephrosclerosis, micro blood vessels, functionally-active renal structures, collagenogenesis.

Стаття надійшла 4.02.2011 р.

УДК 616.72-018.3-007.17/.18-007.248+615.225.2

В.В. Коломієць, К.Ю. Сімбірцева, Б.А. Півнєв, М.П. Чисников

РАЦІОНАЛЬНА АНТИГІПЕРТЕНЗИВНА ТЕРАПІЯ У ХВОРИХ НА ОСТЕОАРТРОЗ

Донецький національний медичний університет ім. М.Горького (м. Донецьк)

Робота виконана в рамках науково-дослідної роботи кафедри внутрішньої медицини № 2 Донецького національного медичного університету ім. М. Горького МОЗ України "Клініко-патогенетична характеристика функціонального стану нирок при артеріальній гіпертензії і супутніх захворюваннях" (№ держреєстрації 0104U010572).

Вступ. Захворювання кісток і суглобів часто сполучаються з артеріальною гіпертензією (АГ), особливо в осіб похилого віку, та мають схожі патофізіологічні механізми [5]. При АГ відмічається підвищена ниркова екскреція кальцію та вторинна активація продукції паратгормону, що сприяє розвитку системних змін кісткової тканини та підвищує ризик розвитку остеопорозу [2]. Остеопоретичні зміни в субхондральній кістці відіграють значну роль в подальшому прогресуванні ураження суглобів [4]. Тому лікування АГ у хворих на остеоартроз (ОА) найбільш актуальними є препарати, які не тільки ефективно знижують артеріальний тиск (АТ), але й позитивно впливають на метаболізм кісткової тканини. До таких препаратів відноситься тіазидоподібний діуретик індапамід, який має значний антигіпертензивний ефект, зменшує виведення кальцію з

сечею та підвищує ступінь кальцифікації кісткової маси [1]. Також ремоделюванню кісток внаслідок резорбції кісткової тканини сприяє дефіцит ендотеліального синтезу оксиду азоту (NO), що збільшується при прогресуванні АГ [3].

Метою даного дослідження є вивчення антигіпертензивної ефективності індапаміду та його вплив на гомеостаз кальцію, ендотеліальний синтез NO, стан кісткової тканини та суглобовий синдром у хворих на ОА з супутньою АГ.

Об'єкт і методи дослідження. 36 хворих на ОА у сполученні з АГ у віці від 44 до 73 років (в середньому 60,8±1,8 років), 23 жінки і 13 чоловіків, з давністю захворювання в середньому 11,6±3,4 років, були обстежені до та після 12-тижневого прийому індапаміду в добовій дозі 2,5 мг. У 16 обстежених хворих спостерігався поліостеоартроз, у 20 пацієнтів був виявлений моно(оліго)артроз. Давність АГ склала в середньому 11,5±2,8 років. Вихідне обстеження проводили після 3-денної перерви в терапії АГ. До початку обстеження 47% пацієнтів приймали β-блокатори, 53% хворих - інгібітори АПФ. Хворі на ОА з АГ приймали диклофенак натрію в добовій дозі 100 мг не менше 14 днів. На період дослідження зі схеми лікування ОА виключалося використання