

Литература

1. Отдельное подмножество высокопролиферативных и лентивирусных векторных (LV)-трансдуцибельных НК-клеток. Определить готовое подмножество для адаптивной клеточной терапии / R. Bari [et al.] // Иммунол. – 2019. – № 1. – С. 2001.

КОРРЕКЦИЯ МЕТАБОЛИЧЕСКИХ НАРУШЕНИЙ ПРИ ИШЕМИИ И ИШЕМИИ/РЕПЕРФУЗИИ ПОЧЕК ЛАКТОФЕРРИНОМ И ЕГО КОМПЛЕКСАМИ С ПАНТЕНОЛОМ И ВИТАМИНОМ Д

**Надольник Л.И., Титко О.В, Катковская И.Н.,
Полубок В.Ч., Гуринович В.А.**

Институт биохимии биологически активных соединений
НАН Беларуси

Актуальность. Ишемические и реперфузионные воздействия могут являться причиной острого повреждения почек в клинических ситуациях: при сосудистой хирургии, хирургии почек, трансплантологии и кардиохирургии, включая коронарное шунтирование [1].

Одним из перспективных направлений терапии ишемически-реперфузионных повреждений почек является фармакологическое пре- и посткондиционирование. В экспериментальных и клинических исследованиях показано, что предварительное введение перед выполнением аортокоронарного шунтирования эритропоэтина приводит к уменьшению тяжести острого повреждения почек [2]. Безусловно, исследование механизмов ишемического/реперфузионного (И/Р) повреждения почек и разработка эффективных фармакологических средств их защиты являются актуальными направлениями биохимии и фармакологии.

Цель. Оценить защитные эффекты лактоферрина и его комплексов с пантенолом и витамином Д при моделировании ишемии и ишемии/реперфузии почек у крыс.

Материалы и методы исследования. Исследования выполнены на самках крыс массой 200-240 г. Ишемию и ишемию/реперфузию (И/Р) моделировали путем наложения зажимов на сосудистый пучок почек. Продолжительность ишемии составляла 30-40 минут, реперфузии – 120 минут. Операция проводилась под 2,8% хлоральгидратным наркозом при его внутрибрюшинном введении в дозе 350 мг/кг. Хирургические манипуляции осуществлялись с соблюдением всех правил асептики.

На протяжении 3-х суток вводили: рекомбинантный человеческий лактоферрин (рчЛФ) в дозе 100 мг/кг, комплекс рчЛФ+витамин Д (100 мг/кг+1000 МЕ/кг) и комплекс рчЛФ+Д-пантенол (100 мг/кг+100 МЕ/кг). В ткани почки оценивались показатели антиоксидантной системы, а также измерялась концентрация кофермента А и ацетил-КоА. В сыворотке крови измерялась концентрация фактора, индуцируемого гипоксией (HIF), а также фактора некроза опухоли (TNF-1 α) иммуноферментным методом (FineTest, Китай).

Полученные данные подвергались статистической обработке с использованием программ Microsoft Excel 2016, GraphPad Prism 6.0. Использован однофакторный дисперсионный анализ (ANOVA) с применением теста Тьюки; приняты статистически значимыми различия при $p < 0,05$.

Результаты. Показано, что ишемия в течение 40 минут вызывала резкое снижение концентрации КоА-SH (на 52,85%) в почке, которая повышалась на фоне введения рчЛФ, рчЛФ+ВД и рчЛФ+ПЛ на 30,62–39,4%. Концентрация Ацетил-КоА в почке снижалась при ишемии в 2,96 раза и сохранялась сниженной на фоне введения тестируемых комплексов рчЛФ по сравнению с группой контроль. Соотношение Ацетил-КоА/КоА-SH достоверно снижалось на фоне введения рчЛФ (в 2,43 раза; $p < 0,05$) и сохранялось сниженным при введении комплексов. Эти данные свидетельствуют о сдвиге соотношения Ацетил-КоА/КоА-SH в сторону повышения концентрации восстановленной формы на фоне введения рчЛФ и еще в большей степени – комплексов рчЛФ (рчЛФ+ВД и рчЛФ+ПЛ).

В группе И/Р изменения исследуемых показателей отличались от показателей группы ишемия, концентрация КоА-SH снижалась в 2,44 раза по сравнению с группой контроль. Введение рчЛФ и комплекса рчЛФ+ДЗ повышало данный показатель соответственно на 35,27% и 43,05% по сравнению с группой И/Р (40 мин / 120 мин); введение комплекса рчЛФ+ПЛ повышало уровень КоА-SH в почке на 45,99%. Концентрация Ацетил-КоА снижалась в почках крыс после реперфузии только на фоне введения комплексов рчЛФ+ВД и рчЛФ+ПЛ. Соотношение Ацетил-КоА/КоА-SH повышалось в группе И/Р (в 4 раза) по сравнению с группой контроль, что обусловлено снижением концентрации КоА-SH при реперфузии. Восстановление обеспеченности почки кислородом активировало кислородзависимые процессы; показано при И/Р повышение в почке концентрации Ацетил-КоА до контрольных значений. Введение рчЛФ и его комплексов нормализовало соотношение окисленной и восстановленной форм за счет повышения концентрации КоА-SH в почках, что является проявлением антигипоксических

эффектов рчЛФ и его комплексов, а также защитных эффектов при реперфузии. Эти данные согласуются с повышением в ткани почки при И/Р активности сукцинатдегидрогеназы на фоне введения комплексов (рчЛФ+ВД и рчЛФ+ПЛ).

Для выяснения механизмов антигипоксических свойств исследованных препаратов в сыворотке крови определялась концентрация HIF-1 α (hypoxia-inducible factor 1 α (HIF-1 α)) – транскрипционного фактора, индуцируемого гипоксией. Активация передачи сигналов фактора, индуцируемого гипоксией (HIF-1 α), рассматривается как центральный механизм адаптации организма к гипоксии. Длительная почечная ишемия может привести к необратимому повреждению нефронов в оставшейся ткани и, в конечном счете, к хроническому заболеванию почек. HIF-1 α опосредует метаболическую адаптацию, ангиогенез, эритропоэз, рост клеток, выживание и апоптоз. Повышение регуляции HIF-1 α с помощью ишемического preconditionирования (IPC) или препаратов, имитирующих гипоксию (миметиков гипоксии), рассматривают как способ снижения повреждения почек при И/Р.

В проведенных нами исследованиях установлено, что при И/Р (40 мин / 120 мин) в сыворотке крови значительно повысилась концентрация HIF-1 α (более чем в 10 раз). Введение рчЛФ (трехкратно, в дозе 100 мг/кг) и комплексов на его основе проявлялось достоверным повышением, – по сравнению с контролем, – в сыворотке крови крыс концентрации HIF-1 α , в 17,4, 16,8 и 13,2 раза соответственно, – при введении рчЛФ, рчЛФ+ВД и рчЛФ+ПЛ. По сравнению с группой И/Р введение ЛФ повышало уровень HIF-1 α на 44,8%. Полученные результаты предполагают, что введение рчЛФ оптимизирует защиту почек при И/Р, защитный эффект опосредован повышением концентрации HIF-1 α , что, по-видимому, связано с повышением его экспрессии. Введение рчЛФ в комплексе с ПЛ немного оптимизировало (снижало) эффект рчЛФ.

Показано, что дексмететомидин гидрохлорид (Dex) снижал повреждение почек, вызванное ишемией-реперфузией (ИР), у крыс с диабетом за счет увеличения экспрессии индуцируемого гипоксией фактора-1 α (HIF-1 α) [3].

Можно отметить, что при И/Р (40 мин / 120 мин) почек уровень фактора некроза опухоли TNF-1 α (маркер воспаления) повышался в сыворотке крови крыс в 2,26 раза; введение рчЛФ не изменяло данный показатель, но при введении комплекса рчЛФ+ВД и рчЛФ+ПЛ уровень TNF-1 α снижался до контрольных значений. Введение комплексов на основе рчЛФ оптимизирует противовоспалительный эффект рчЛФ при И/Р почек, который достаточно хорошо документирован в других экспериментальных исследованиях.

Выводы. Проведенные исследования свидетельствуют, что рчЛФ и комплексы рчЛФ+ДЗ и рчЛФ+ПЛ проявляют защитные эффекты при ишемии и И/Р, что проявляется влиянием на метаболизм КоА-SH, реализуется через нормализацию в почках соотношения Ацетил-КоА/КоА-SH. Механизмы антигипоксических эффектов включают повышение концентрации HIF-1 α ; рчЛФ может оказывать влияние на уровень фактора, индуцируемого гипоксией. Эти данные предполагают возможным использование рчЛФ и его комплекса с ПЛ для оптимизации антигипоксической защиты в условиях ишемии и И/Р.

Литература

1. Makris, K. Acute kidney injury: definition, pathophysiology and clinical phenotype / K. Makris, L. Spanou // Clinical Biochem. Rev. – 2016. – Vol. 37, № 2. – P. 85–98.
2. Tasanarong, A. Prophylaxis with erythropoietin versus placebo reduces acute kidney injury and neutrophil gelatinase-associated lipocalin in patients undergoing cardiac surgery: a randomized, double-blind controlled trial / A. Tasanarong [et al] // BMC Nephrology. – 2013. – Vol. 14. – P. 136.
3. Zhonghua, J. Dexmedetomidine hydrochloride up-regulates expression of hypoxia inducible factor-1 α to alleviate renal ischemiareperfusion injury in diabetic rats / J. Zhonghua [et al.] // Nan Fang Yi Ke Da Xue Xue Bao. – 2016. – Vol. 39, № 8. – P. 944–949.

ФАРМАКОТЕРАПИЯ В СТОМАТОЛОГИИ

Немсцверидзе Я.Э.¹, Дербина Л.Р.^{1,2}

¹Московский медицинский университет «Реавиз»

²ООО «Центр современной медицины «ПРОФМЕД»

Актуальность исследования обусловлена постоянным выходом на фармакологический рынок новых препаратов, в последствии применяющихся в стоматологии.

Цель исследования: произвести обзор наиболее часто применяемых групп препаратов в стоматологии.

Материалы и методы исследования. Изучена отечественная литература по данному направлению. Использованы материалы научных библиотек – elibrary, cyberleninka, pubmed.

Результаты. Фармакологические препараты выполняют один из наиболее важных этапов лечения пациента в процессе медицинского лечения. Наиболее характерную значимость фармакотерапии в медицине еще раз подчеркнула пандемия COVID-19.

Многие пациенты, которые обратились за стоматологической помощью после перенесенного заболевания COVID-19, имеют пониженный