

16. Lombardo L., Saba L., Scuzzo G., Takemoto K., Oteo L., Palma J. C., Siciliani G. A new concept of anatomic lingual arch form. *American Journal of Orthodontics and Dentofacial Orthopedics*, 2010. vol. 138. no. 3, pp. 260.e1–260.e13.
17. Mohammad H. A., Abu Hassan M. I., Hussain S. F. Dental arch dimension of Malay ethnic group. *American Journal of Applied Sciences*, 2011, vol. 8, no. 11, pp. 1061–1066.
18. Naini F. B., Cobourne M. T., McDonald F., Donaldson A. N. A. The influence of craniofacial to standing height proportion on perceived attractiveness. *International Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*, 2008, vol. 37, no. 10, pp. 877–885.
19. Omar H., Alhajrasi M., Felemban N., Hassan A. Dental arch dimensions, form and tooth size ratio among a Saudi sample. *Saudi Medical Journal*, 2018, vol. 39, no. 1, pp. 86–91.
20. Park S.-J., Leesungbok R., Song J.-W., Chang S. H., Lee S.-W., Ahn S.-J. Analysis of dimensions and shapes of maxillary and mandibular dental arch in Korean young adults. *Journal of Advanced Prosthodontics*, 2017, vol. 9, no. 5, pp. 321–327.
21. Rani S. T. Applicability of odontometric dimensions and indices in sexual dimorphism among Nalgonda population. *Journal of forensic dental sciences*, 2017, vol. 9, no. 3, pp. 175.

14.03.06 – Фармакология, клиническая фармакология
(медицинские науки)

УДК 615.324:616.613-003.7-092.4

DOI 10.17021/2020.15.3.64.71

© А.Ю. Жариков, Н.Н. Якушев, О.Н. Мазко, О.Г. Макарова, 2020

ВЛИЯНИЕ ТЕРАПЕПТИДА Leu-Ile-Lys-Met НА ФУНКЦИЮ ПОЧЕК ПРИ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОМ ОКСАЛАТНОМ НЕФРОЛИТИАЗЕ

Жариков Александр Юрьевич, доктор биологических наук, доцент, заведующий кафедрой фармакологии, ФГБОУ ВО «Алтайский государственный медицинский университет» Минздрава России, Россия, 656038, г. Барнаул, пр. Ленина, д. 40, тел.: (3852) 56-68-06, e-mail: zharikov_a_y@mail.ru.

Якушев Николай Николаевич, кандидат медицинских наук, доцент кафедры фармакологии, ФГБОУ ВО «Алтайский государственный медицинский университет» Минздрава России, Россия, 656038, г. Барнаул, пр. Ленина, д. 40, тел.: (3852) 56-68-91, e-mail: yakushevnn@mail.ru.

Мазко Олеся Николаевна, кандидат биологических наук, доцент кафедры фармакологии, ФГБОУ ВО «Алтайский государственный медицинский университет» Минздрава России, Россия, 656038, г. Барнаул, пр. Ленина, д. 40, тел.: (3852) 56-68-91, e-mail: olesia.mazko@yandex.ru.

Макарова Олеся Геннадьевна, кандидат фармацевтических наук, доцент кафедры фармакологии, ФГБОУ ВО «Алтайский государственный медицинский университет» Минздрава России, Россия, 656038, г. Барнаул, пр. Ленина, д. 40, тел.: (3852) 56-68-91, e-mail: olesia552@mail.ru.

Цель исследования – изучить влияние тетрапептида Leu-Ile-Lys-Met на функцию почек и образование почечных конкрементов у крыс при экспериментальном 6-недельном оксалатном нефролитиазе. Эксперименты проведены на 20 аутобредных крысах-самцах сток Вистар возрастом 2–3 месяца и массой от 250–300 г, разделенных поровну на две группы – сравнения (6 недель моделирования нефролитиаза) и подопытную (6 недель моделирования нефролитиаза + ежедневное внутрижелудочное введение тетрапептида Leu-Ile-Lys-Met в дозе 12 мг/кг в период с 4 по 6 неделю). Оксалатный нефролитиаз моделировали при помощи общепринятой этиленгликолевой модели. До начала моделирования нефролитиаза, а затем каждые 7 дней в моче определяли биохимические параметры функции почек: величина диуреза, уровень экскреции креатинина и активность маркерных ферментов повреждения нефротелия – лактатдегидрогеназы и γ -глутамилтрансферазы. По истечении 6 недель эксперимента крыс подвергли эвтаназии под эфирным наркозом и извлекли почки для морфологической оценки степени интенсивности процессов камнеобразования. Установлено, что уровень диуреза в обеих группах на протяжении эксперимента оставался стабильным и между группами не различался. Экскреция креатинина в группе сравнения к концу опыта снижалась в 2 раза ($p = 0,017$), а в подопытной группе оставалась стабильной. К концу лечения активность лактатдегидрогеназы и γ -глутамилтрансферазы в подопытной группе существенно уступала уровню группы сравнения. Доказано, что трехнедельное применение тетрапептида Leu-Ile-Lys-Met при экспериментальном оксалатном нефролитиазе нормализует функцию почек и ослабляет повреждение нефроцитов, что сопровождается отсутствием признаков камнеобразования в почках.

Ключевые слова: тетрапептид Leu-Ile-Lys-Met, оксалатный нефролитиаз, функция почек.

INFLUENCE OF Leu-Ile-Lys-Met THERAPEPTID ON THE KIDNEY FUNCTION AT EXPERIMENTAL OXALATE NEPHROLITHIASIS

Zharikov Aleksandr Yu., Dr. Sci (Bio.), Associate Professor, Head of Department, Altai State Medical University, 40 Lenin avenue, Barnaul, 656038, Russia, tel.: (3852) 56-68-06, e-mail: zharikov_a_y@mail.ru.

Yakushev Nikolay N., Cand. Sci. (Med.), Associate Professor of Department, Altai State Medical University, 40 Lenin avenue, Barnaul, 656038, Russia, tel.: (3852) 56-68-91, e-mail: yakushevnn@mail.ru.

Mazko Olesya N., Cand. Sci. (Bio.), Associate Professor of Department, Altai State Medical University, 40 Lenin avenue, Barnaul, 656038, Russia, tel.: (3852) 56-68-91, e-mail: olesia.mazko@yandex.ru.

Makarova Olesya G., Cand. Sci. (Pharm.), Associate Professor of Department, Altai State Medical University, 40 Lenin avenue, Barnaul, 656038, Russia, tel.: (3852) 56-68-91, e-mail: olesia552@mail.ru.

The study aimed to analyse the effect of the Leu-Ile-Lys-Met tetrapeptide on the function of the kidneys and the formation of renal calculi in rats with experimental 6-week oxalate nephrolithiasis. The experiments were conducted on 20 outbred male Wistar rats 2–3 months old and weighing 250–300 grams, divided equally into 2 groups – comparison (6 weeks of nephrolithiasis modeling) and experimental (6 weeks of nephrolithiasis simulation + daily intragastric administration of Leutetrapeptide) Ile-Lys-Met at a dose of 12 mg/kg from 4 to 6 weeks). Oxalate nephrolithiasis was modelled using a conventional ethylene glycol model. Before starting nephrolithiasis modelling, and then every 7 days in urine, biochemical parameters of renal function were determined: diuresis, creatinine excretion and activity of marker enzymes of nephrothelial damage – lactate dehydrogenase and γ -glutamyltransferase. After 6 weeks of the experiment, the rats were euthanized under ether anaesthesia and kidneys were removed for morphological assessment of the degree of intensity of stone formation. It was established that the level of diuresis in both groups throughout the experiment remained stable and did not differ between the groups. Creatinine excretion in the comparison group by the end of the experiment decreased by 2 times ($p = 0,017$), and remained stable in the experimental group. The activity of lactate dehydrogenase and γ -glutamyltransferase in the experimental group by the end of treatment was significantly lower than the level of the comparisons group. Thus, it was found that the three-week use of the Leu-Ile-Lys-Met tetrapeptide in experimental oxalate nephrolithiasis normalizes renal function and weakens nephrocyte damage, which is accompanied by the absence of signs of stone formation in the kidneys.

Key words: *Leu-Ile-Lys-Met tetrapeptide, oxalate nephrolithiasis, kidney function.*

Введение. Ранее в эксперименте была показана возможность эффективного лечения мочекаменной болезни короткими пептидами. Обнаружена высокая антилитогенная активность трипептида Leu-Ile-Lys в условиях 6-недельного и 16-недельного экспериментального оксалатного нефролитиаза [3, 4]. На основе структуры данного пептида посредством драг-дизайна были смоделированы молекулы 6 индивидуальных тетрапептидов и проведен скрининг их антилитогенной активности. Оказалось, что пептид Leu-Ile-Lys-Met в условиях смоделированного нефролитиаза обладает выраженной антиоксидантной и цитопротекторной активностью [2]. Это позволило предположить, что данный пептид может препятствовать камнеобразованию в почках, поскольку важная этиологическая роль оксидативного стресса и повреждения нефроцитов в литогенных процессах давно и хорошо известна [5, 8, 9, 13, 20]. В этой связи было решено изучить влияние тетрапептида Leu-Ile-Lys-Met на функцию почек и образование почечных конкрементов у крыс при экспериментальном 6-недельном оксалатном нефролитиазе, что и явилось **целью** настоящего исследования.

Материалы и методы исследования. Эксперименты проведены на 20 аутбредных крысах-самцах линии Вистар возрастом 2–3 месяца и массой от 250–300 г. Животные были получены из отделения генетики животных и человека Федерального исследовательского центра «Институт цитологии и генетики» Сибирского отделения Российской академии наук (г. Новосибирск). Обращение с животными осуществляли согласно Правилам надлежащей лабораторной практики (GLP) (Приказ Министерства здравоохранения РФ от 01.04.2016г. №199нг), а также требованиям Директивы 2010/63/EU по охране животных, используемых в научных целях от 22.09.2010 г.

На всем протяжении эксперимента крысы находились в индивидуальных метаболических клетках, приспособленных для сбора мочи, в условиях свободного доступа к питью и пище при естественном световом режиме. В соответствии с дизайном эксперимента животные были разделены на 2 группы по 10 особей в каждой:

- 1) Группа сравнения – 6 недель моделирования оксалатного нефролитиаза.
- 2) Подопытная группа – 6 недель моделирования оксалатного нефролитиаза + ежедневное введение тетрапептида Leu-Ile-Lys-Met с 4 по 6 неделю.

Ранее было показано, что в процессе моделирования оксалатного нефролитиаза у крыс в моче наблюдается рост активности маркерных ферментов, в частности, лактатдегидрогеназы (ЛДГ) и γ -глутамилтрансферазы (ГГТ), а также отложение кальциевых депозитов в области почечного сосочка, чего не зафиксировано у интактных животных [1]. В этой связи в данной работе отсутствовала необходимость включения в эксперимент группы интактных крыс в силу того, что различия в общей картине функции почек у здоровых и больных животных при моделировании оксалатного нефролитиаза известны и по этой причине предсказуемы.

Оксалатный нефролитиаз моделировали согласно общепринятой этиленгликолевой модели [6], суть которой заключается в том, что животным на протяжении эксперимента постоянно в свободном доступе предоставляется в качестве питья 1 % раствор этиленгликоля. Этиленгликоль в организме метаболизируется до оксалат-ионов, которые, выделяясь с мочой, образуют нерастворимые кристаллы оксалата кальция, провоцируя формирование почечных конкрементов.

Тетрапептид Leu-Ile-Lys-Met был получен методом синтеза на предприятии «Shanghai Apeptide Co., LTD» (г. Шанхай, КНР) при посредничестве ЗАО «Эвалар» (г. Бийск, Россия). Чистота продукта составила 98 %. Данный пептид вводили крысам внутрижелудочно через зонд в дозе 12 мг/кг.

На протяжении эксперимента до начала моделирования нефролитиаза, а затем каждые 7 дней в моче крыс обеих групп на автоматическом биохимическом анализаторе DIRUICS-T240 определяли биохимические параметры функции почек: величину диуреза, уровень экскреции креатинина и активность маркерных ферментов повреждения нефротелия – ЛДГ и ГГТ.

Концентрацию креатинина определяли кинетическим методом без депротеинизации, основанном на реакции Яффе образования красно-оранжевого окрашенного комплекса. Принцип метода определения активности ЛДГ основан на реакции восстановления пирувата до молочной кислоты, скорость реакции пропорциональна активности ЛДГ в пробе. В основе определения активности ГГТ лежит реакция переноса L- γ -глутамил-3-карбокси-p-нитроанилида на глицилглицин, которая катализируется данным ферментом с образованием окрашенного 5-амино-2-нитробензоата.

По истечении 6 недель эксперимента крыс подвергли эвтаназии под эфирным наркозом и извлекли почки для морфологической оценки степени интенсивности процессов камнеобразования. Для проведения морфологических исследований почки фиксировали в 10 % растворе формалина, обрабатывали по стандартной методике, изготавливали поперечный срез толщиной 6 мкм через почечный сосочек. Полученные срезы окрашивали гематоксилином и эозином. Кальциевые депозиты идентифицировали гистохимическим методом Косса, при помощи компьютерной программы на снимках подсчитывали количество кальциевых депозитов в поле зрения и определяли их размер. Морфометрические исследования проводили с использованием программных пакетов ImageJ 1.43 («НИН», США) и AxioVision 3.1 («Carl Zeiss», Германия).

Для статистической обработки результатов использовали компьютерную программу Statistica 13.3.1 («StatSoft», США). Результаты биохимических исследований представлены медианой (Me) и интерквартильным размахом (25, 75 %). Результаты морфометрических исследований представлены средним (M) и стандартной ошибкой среднего (m). Статистические сравнения между группами осуществляли с использованием непараметрического U-критерия Манна-Уитни, сравнения внутри группы относительно исходного уровня проводили с применением непараметрического критерия Вилкоксона. Результаты признавали достоверными при значении показателя достоверности $p < 0,05$, как это принято в экспериментальной фармакологии [10, 17].

Результаты исследования и их обсуждение. Результаты изучения влияния тетрапептида Leu-Ile-Lys-Met на уровень диуреза и экскреции креатинина у крыс экспериментальных групп представлены в таблице 1.

Оказалось, что в группе сравнения уровень диуреза на протяжении всего эксперимента оставался стабильным, не претерпевая существенных изменений. В подопытной группе величина описываемого показателя имела некоторую тенденцию к снижению к концу периода наблюдений, однако эти изменения не носили статистически значимого характера. Статистически значимых межгрупповых различий в уровне диуреза также выявлено не было.

Динамика экскреции креатинина имела иную картину. Как следует из таблицы 1, уровень экскреции креатинина в группе сравнения на 5 и 6 неделях существенно снижался, уступая исходному уровню в 2,5 раза и в 2 раза, соответственно. На этом фоне уровень экскреции креатинина в подопытной группе на протяжении всего эксперимента оставался достаточно стабильным, не претерпевая существенных изменений. Как следствие, на 6 неделе величина описываемого показателя между группами статистически значимо различалась, в то время как в подопытной группе она была в 1,9 раза больше, чем в группе сравнения.

Показатели уровня диуреза и экскреции креатинина у крыс экспериментальных групп при изучении влияния тетрапептида Leu-Ile-Lys-Met на функцию почек при экспериментальном оксалатном нефролитиазе

Период наблюдений	Диурез(мл/сутки)		Экскреция креатинина(ммоль/сутки)	
	Группа сравнения	Подопытная группа	Группа сравнения	Подопытная группа
Исходный уровень	8,7 (6,7;10,1)	6,8 (4,2;9,6) $p_k = 0,293$	18,3 (13,1;23,7)	15,7 (15,2;30,0) $p_k = 0,577$
1 неделя	6,4 (3,4;8,1)	8,9 (6,7;9,7) $p_k = 0,046$	22,5 (11,5;25,5)	17,0 (14,0;25,5) $p_k = 0,792$
2 неделя	9,0 (7,3;9,8)	7,6 (3,4;10,2) $p_k = 0,736$	22,2 (18,8;30,0)	9,9 (9,1;10,6) $p_{н/у} = 0,042$ $p_k = 0,008$
3 неделя	7,2 (3,2;8,2)	5,4 (4,0;6,6) $p_k = 0,609$	21,0 (15,0;31,0)	16,1 (6,0;19,2) $p_k = 0,097$
4 неделя	5,8 (3,1;8,6)	4,6 (4,6;9,2) $p_k = 0,907$	15,3 (9,9;22,5)	16,7 (12,3;21,4) $p_k = 0,289$
5 неделя	4,2 (4,0;5,6)	5,1 (2,2;8,8) $p_k = 0,939$	7,3 (4,0;12,0) $p_{н/у} = 0,025$	11,9 (8,0;14,0) $p_k = 0,121$
6 неделя	8,6 (3,4;9,0)	3,7 (3,2;9,0) $p_k = 0,653$	9,2 (5,3;14,5) $p_{н/у} = 0,017$	17,8 (14,7;31,6) $p_k = 0,020$

Примечание: $p_{н/у}$ – уровень статистической значимости различий соответствующего показателя внутри группы по сравнению с его исходным уровнем, p_k – уровень статистической значимости различий соответствующего показателя в подопытной группе в сопоставлении с группой сравнения

Результаты изучения влияния тетрапептида Leu-Ile-Lys-Met на активность ЛДГ и ГГТ у крыс экспериментальных групп представлены в таблице 2.

Таблица 2

Показатели активности ЛДГ и ГГТ у крыс экспериментальных групп при изучении влияния тетрапептида Leu-Ile-Lys-Met на функцию почек при экспериментальном оксалатном нефролитиазе

Период наблюдений	ЛДГ (U на мг креатинина в сутки)		ГГТ (U на мг креатинина в сутки)	
	Группа сравнения	Подопытная группа	Группа сравнения	Подопытная группа
Исходный уровень	0,09 (0,06;0,15)	0,10 (0,05;0,12) $p_k = 0,875$	0,74 (0,56;1,06)	0,79 (0,72;0,87) $p_k = 0,958$
1 неделя	0,11 (0,07;0,28)	0,17 (0,12;0,45) $p_k = 0,189$	0,74 (0,68;1,03)	0,64 (0,51;1,10) $p_k = 0,495$
2 неделя	0,22 (0,15;0,33)	0,29 (0,18;0,35) $p_{н/у} = 0,018$ $p_k = 0,312$	Не определялось	0,81 (0,53;1,33)
3 неделя	Не определялось	0,17 (0,14;0,37) $p_{н/у} = 0,046$ $p_k = 0,701$	Не определялось	Не определялось
4 неделя	0,22 (0,13;0,37)	0,20 (0,14;0,42) $p_{н/у} = 0,043$ $p_k = 0,524$	0,74 (0,59;1,29)	0,37 (0,31;1,15) $p_k = 0,385$
5 неделя	0,42 (0,34;0,55) $p_{н/у} = 0,012$	0,27 (0,19;0,41) $p_{н/у} = 0,017$ $p_k = 0,045$	1,22 (0,55;1,88)	0,56 (0,37;0,86) $p_k = 0,031$
6 неделя	0,49 (0,18;0,60) $p_{н/у} = 0,012$	0,21 (0,09;0,29) $p_k = 0,045$	0,85 (0,49;2,37)	0,44 (0,18;0,54) $p_k = 0,020$

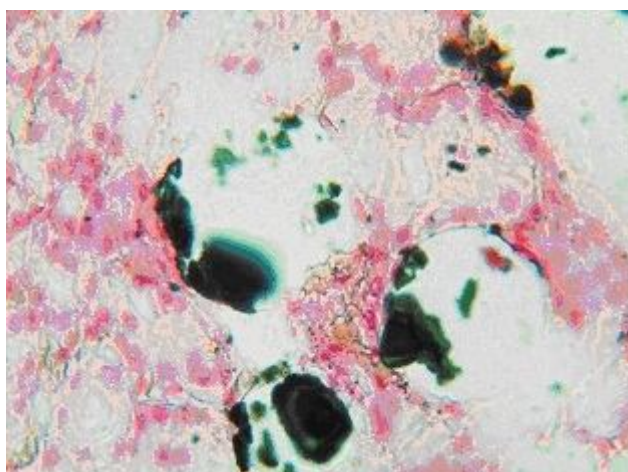
Примечание: $p_{н/у}$ – уровень статистической значимости различий соответствующего показателя внутри группы по сравнению с его исходным уровнем, p_k – уровень статистической значимости различий соответствующего показателя в подопытной группе в сопоставлении с группой сравнения

Установлено, что активность ЛДГ в группе сравнения на протяжении эксперимента последовательно возрастала, вследствие чего на 5 и 6 неделях она статистически значимо превышала исходный уровень в 4,7 раза и в 5,4 раза, соответственно. В подопытной группе в первые 4 недели показатели активности ЛДГ были сопоставимы с группой сравнения. На 5 неделе величина описываемого

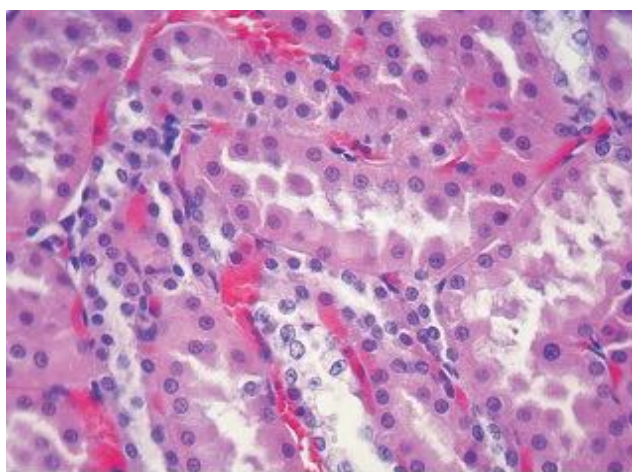
показателя по-прежнему статистически значимо превышала свой исходный уровень, однако в 1,6 раза уступала уровню группы сравнения. На 6 неделе активность ЛДГ между группами различалась в 2,5 раза, в то время как в подопытной группе она уже не имела статистически значимых различий по сравнению со своим исходным уровнем.

Динамика активности ГГТ в группе сравнения в течение эксперимента характеризовалась отчетливой тенденцией к росту. В подопытной группе в период 4–6 недель активность ГГТ несколько снижалась. В результате описанных разнонаправленных динамик величины данного показателя к концу эксперимента были зафиксированы статистически значимые межгрупповые различия – в подопытной группе активность ГГТ уступала уровню группы сравнения на 5 и 6 неделях в 2,2 и в 1,8 раза, соответственно.

Результаты морфологических исследований показали, что у всех крыс группы сравнения наблюдалось формирование почечных конкрементов, среднее количество которых составило $7,9 \pm 1,6$ в поле зрения, а их средний размер – $298,8 \pm 34,2$ мкм². При этом в почках животных подопытной группы морфологических признаков развития нефролитиаза не выявлено (рис.).



1a



1б

Рис. Гистологическая картина нефролитиаза в почках крыс экспериментальных групп

Примечание: 1a – формирование крупных кальциевых депозитов в почках крыс группы сравнения, 1б – отсутствие признаков формирования кальциевых депозитов в почках крыс подопытной группы. Окраска гематоксилином и эозином. Увеличение $\times 400$

Обсуждая полученные результаты, отметим, что в группе сравнения наблюдались типичные биохимические признаки развития нефролитиаза. Так, оказалось, что к концу 6 недель эксперимента существенно снизилась экскреция креатинина, что свидетельствовало об уменьшении скорости клубочковой фильтрации. По современным представлениям, уменьшение объема и скорости тока мочи по нефрону является одним из ведущих физико-химических факторов, способствующих пересыщению мочи литогенными ионами и дальнейшей кристаллизации их нерастворимых солей [11, 14, 15]. Параллельно фиксировали значительное повышение активности в моче маркерных ферментов повреждения почечной ткани, особенно – ЛДГ. Как известно, ЛДГ – это цитозольный фермент, и рост его активности в моче указывает на массовый цитолиз нефроцитов [7, 12, 16]. Это следует расценивать как значимый признак развития нефролитиаза, поскольку сегодня хорошо известно, что формирование почечных камней начинается с первичного очага литогенеза на участке поврежденного нефротелия [14, 15, 18, 19, 21]. Морфологические исследования подтвердили образование конкрементов в почках крыс группы сравнения.

На этом фоне в подопытной группе, где крысам вводили тетрапептид Leu-Ile-Lys-Met, функция почек сохранялась близкой к норме. Так, не было зафиксировано снижения экскреции креатинина, что свидетельствовало об отсутствии уменьшения скорости клубочковой фильтрации. Следовательно, можно обоснованно полагать, что в условиях применения тетрапептида Leu-Ile-Lys-Met не возникло условий для пересыщения мочи литогенными ионами. Кроме того, обращает на себя внимание динамика активности маркерных ферментов в моче подопытных крыс. Оказалось, что активность ЛДГ в ходе эксперимента несколько возрастала, однако этот рост был значительно менее выраженным, чем в группе сравнения, а величина описываемого показателя в заключительные недели периода наблюдений была статистически значимо ниже, чем в группе сравнения. Активность ГГТ к концу

эксперимента также была существенно ниже уровня крыс группы сравнения. В совокупности это указывает на то, что применение исследуемого пептида способствовало ослаблению повреждения нефроцитов и нивелировало условия для формирования первичного очага литогенеза. Морфологические исследования подтвердили наличие антилитогенного действия тетрапептида Leu-Ile-Lys-Met – признаков формирования конкрементов в почках крыс подопытной группы выявлено не было.

Выводы:

1. Трехнедельное применение тетрапептида Leu-Ile-Lys-Met в условиях экспериментального оксалатного нефролитиаза сопровождается сохранением исходного уровня клубочковой фильтрации и уменьшением активности маркерных ферментов повреждения почечного эпителия относительно группы сравнения.

2. После курса применения тетрапептида Leu-Ile-Lys-Met в условиях экспериментального оксалатного нефролитиаза конкременты в почках не обнаруживаются, тогда как в группе сравнения выявлено формирование многочисленных конкрементов среднего и крупного размера.

Список литературы

1. Брюханов, В. М. Функция почек в условиях экспериментального оксалатного нефролитиаза / В. М. Брюханов, Я. Ф. Зверев, В. В. Лампатов, А. Ю. Жариков, О. В. Азарова, Ю. Г. Мотин // Нефрология. – 2008. – Т. 12, № 1. – С. 69–74.
2. Жариков, А. Ю. Активность процессов свободнорадикального окисления в почках и содержание циклооксигеназ в моче крыс в условиях экспериментальной терапии оксалатного нефролитиаза тетрапептидом Leu-Ile-Lys-Met / А. Ю. Жариков, Н. Н. Якушев, Г. В. Жарикова, О. Н. Мазко, О. Г. Макарова, В. М. Брюханов, Ю. В. Кореновский, О. В. Азарова // Сибирский научный медицинский журнал. – 2019. – Т. 39, № 4. – С. 78–84.
3. Жариков, А. Ю. Влияние трипептида Leu-Ile-Lys на течение экспериментального оксалатного нефролитиаза / А. Ю. Жариков, Н. Н. Якушев, Г. В. Жарикова, О. Н. Мазко, О. Г. Макарова, А. В. Лепилов, И. П. Бобров // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. – 2019. – Т. 167, № 6. – С. 704–708.
4. Жариков, А. Ю. Опыт применения трипептида Leu-Ile-Lys для экспериментальной терапии хронического 16-недельного оксалатного нефролитиаза у крыс / А. Ю. Жариков, Н. Н. Якушев, О. Н. Мазко, О. Г. Макарова, А. В. Лепилов, И. П. Бобров, Г. В. Жарикова, В. И. Киселев // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. – 2020. – Т. 169, № 2. – С. 197–202.
5. Жариков, А. Ю. Роль антиоксидантной терапии в фармакологической коррекции экспериментального нефролитиаза / А. Ю. Жариков, О. С. Талалаева, Я. Ф. Зверев, В. В. Лампатов, О. В. Азарова, А. В. Кудинов, Ю. Г. Мотин // Нефрология. – 2010. – Т. 14, № 4. – С. 53–58.
6. Жариков, А. Ю. Современные методы моделирования оксалатного нефролитиаза / А. Ю. Жариков, В. М. Брюханов, Я. Ф. Зверев, В. В. Лампатов // Нефрология. – 2008. – Т. 12, № 4. – С. 28–35.
7. Зверев, Я. Ф. Ферментурия как признак экспериментального нефролитиаза / Я. Ф. Зверев, О. В. Азарова, В. М. Брюханов, В. В. Лампатов, А. Ю. Жариков // Нефрология. – 2009. – Т. 13, № 3. – С. 149.
8. Мотин, Ю. Г. Оксидативный стресс как один из факторов повреждения на ранних сроках экспериментального нефролитиаза / Ю. Г. Мотин, А. Ю. Жариков, В. М. Брюханов, Я. Ф. Зверев, А. В. Лепилов, В. В. Лампатов, Н. В. Мотина // Морфология. – 2011. – Т. 5, № 1. – С. 33–37.
9. Мотина, Н. В. Оксидативное повреждение почек при экспериментальном оксалатном нефролитиазе / Н. В. Мотина, Я. Ф. Зверев, А. В. Лепилов, В. В. Лампатов, А. Ю. Жариков, О. С. Талалаева // Нефрология. – 2010. – Т. 14, № 1. – С. 68–72.
10. Хафазиянова, Р. Х. Математическая статистика в экспериментальной и клинической фармакологии / Р. Х. Хафизьянова, И. М. Бурькин, Г. Н. Алеева. – Казань : Медицина, 2006. – 374 с.
11. Baumann, J. M. From crystalluria to kidney stones, some physicochemical aspects of calcium nephrolithiasis / J. M. Baumann, B. Affolter // World J. Nephrol. – 2014. – Vol. 3, № 4. – P. 256–267.
12. Khan, A. A. The Biochemical and Clinical Perspectives of Lactate Dehydrogenase: An Enzyme of Active Metabolism / A. A. Khan, K. S. Allemailem, F. A. Alhumaydhi, S. J. T Gowder, A. H. Rahmani // Endocr. Metab. Immune Disord. Drug Targets. – 2020. – Vol. 20, № 6. – P. 855–868. doi: 10.2174/1871530320666191230141110.
13. Khan, S. R. Stress oxidative: nephrolithiasis and chronic kidney diseases / S. R. Khan // Minerva Med. – 2013. – Vol. 104, № 1. – P. 23–30.
14. Mager, R. Current concepts on the pathogenesis of urinary stones / R. Mager, A. Neisius // Urologe A. – 2019. – Vol. 58, № 11. – P. 1272–1280.
15. Rodgers, A. L. Physicochemical mechanisms of stone formation / A. L. Rodgers // Urolithiasis. – 2017. – Vol. 45, № 1. – P. 27–32.
16. Schepers, M. S. Oxalate is toxic to renal tubular cells only at supraphysiologic concentrations / M. S. Schepers, E. S. van Ballegooijen, C. H. Bangma, C. F. Verkoelen // Kidney Int. – 2005. – Vol. 68, № 4. – P. 1660–1669.
17. Spina, D. Statistics in pharmacology / D. Spina // Br. J. Pharmacol. – 2007. – Vol. 152, № 3. – P. 291–293.

18. Tang, X. Acute and chronic kidney injury in nephrolithiasis / X. Tang, J. C. Lieske // *Curr. Opin. Nephrol. Hypertens.* – 2014. – Vol. 23, № 4. – P. 385–390.
19. Thongboonkerd, V. Proteomics of Crystal-Cell Interactions: A Model for Kidney Stone Research / V. Thongboonkerd // *Cells.* – 2019. – Vol. 8, № 9. – pii: E1076. doi: 10.3390/cells8091076.
20. Tracy, C. R. Oxidative stress and nephrolithiasis: a comparative pilot study evaluating the effect of pomegranate extract on stone risk factors and elevated oxidative stress levels of recurrent stone formers and controls / C. R. Tracy, J. R. Henning, M. R. Newton, M. Aviram, M. B. Zimmerman // *Urolithiasis.* – 2014. – Vol. 42, № 5. – P. 401–408.
21. Wiener, S. V. Beginnings of nephrolithiasis: insights into the past, present and future of Randall's plaque formation research / S. V. Wiener, S. P. Ho, M. L. Stoller // *Curr. Opin. Nephrol. Hypertens.* – 2018. – Vol. 27, № 4. – P. 236–242.

References

1. Bryukhanov V. M., Zverev Ya. F., Lampatov V. V., Zharikov A. Yu., Azarova O. V., Motin Yu. G. Funktsiya pochek v usloviyakh eksperimental'nogo oksalatnogo nefrolitiazia [Renal function in experimental oxalate nephrolithiasis]. *Nefrologiya [Nephrology]*, 2008, vol. 12, no. 1, pp. 69–74.
2. Zharikov A. Yu., Yakushev N. N., Zharikova G. V., Mazko O. N., Makarova O. G., Bryukhanov V. M., Korenovskiy Yu. V., Azarova O. V. Aktivnost' protsessov svobodnoradikal'nogo okisleniya v pochkakh i sodержание tsiklooksigenaz v moche krysa v usloviyakh eksperimental'noy terapii oksalatnogo nefrolitiazia tetrapeptidom Leu-Ile-Lys-Met [The activity of free radical oxidation in the kidneys and the content of cyclooxygenases in rat urine during experimental treatment of oxalate nephrolithiasis with the Leu-Ile-Lys-Met tetrapeptide]. *Sibirskiy nauchnyy meditsinskiy zhurnal [Siberian Scientific Medical Journal]*, 2019, vol. 39, no. 4, pp. 78–84.
3. Zharikov A. Yu., Yakushev N. N., Zharikova G. V., Mazko O. N., Makarova O. G., Lepilov A. V., Bobrov I. P. Vliyanie tripeptida Leu-Ile-Lys na techenie eksperimental'nogo oksalatnogo nefrolitiazia [The influence of the Leu-Ile-Lys tripeptide on the course of experimental oxalate nephrolithiasis]. *Byulleten' eksperimental'noy biologii i meditsiny [Bulletin of experimental biology and medicine]*, 2019, vol. 167, no. 6, pp. 704–708.
4. Zharikov A. Yu., Yakushev N. N., Mazko O. N., Makarova O. G., Lepilov A. V., Bobrov I. P., Zharikova G. V., Kiselev V. I. Opyt primeneniya tripeptida Leu-Ile-Lys dlya eksperimental'noy terapii khronicheskogo 16-nedel'nogo oksalatnogo nefrolitiazia u krysa [Experience of using Leu-Ile-Lys tripeptide for experimental therapy of chronic 16-week oxalate nephrolithiasis in rats]. *Byulleten' eksperimental'noy biologii i meditsiny [Bulletin of Experimental Biology and Medicine]*, 2020, vol. 169, no. 2, pp. 197–202.
5. Zharikov A. Yu., Talalayeva O. S., Zverev Ya. F., Lampatov V. V., Azarova O. V., Kudinov A. V., Motin Yu. G. Rol' antioksidantnoy terapii v farmakologicheskoy korrektsii eksperimental'nogo nefrolitiazia [The role of antioxidant therapy in the pharmacological correction of experimental nephrolithiasis]. *Nefrologiya [Nephrology]*, 2010, vol. 14, no. 4, pp. 53–58.
6. Zharikov A. Yu., Bryukhanov V. M., Zverev Ya. F., Lampatov V. V. Sovremennye metody modelirovaniya oksalatnogo nefrolitiazia [Modern methods of modeling oxalate nephrolithiasis]. *Nefrologiya [Nephrology]*, 2008, vol. 12, no. 4, pp. 28–35.
7. Zverev Ya. F., Azarova O. V., Bryukhanov V. M., Lampatov V. V., Zharikov A. Yu. Fermenturiya kak priznak eksperimental'nogo nefrolitiazia [Fermenturia as a sign of experimental nephrolithiasis]. *Nefrologiya [Nephrology]*, 2009, vol. 13, no. 3, pp. 149.
8. Motin Yu. G., Zharikov A. Yu., Bryukhanov V. M., Zverev Ya. F., Lepilov A. V., Lampatov V. V., Motina N. V. Oksidativnyy stress kak odin iz faktorov povrezhdeniya na rannikh srokakh eksperimental'nogo nefrolitiazia [Oxidative stress as one of the damage factors in the early stages of experimental nephrolithiasis]. *Morfologiya [Morphology]*, 2011, vol. 5, no. 1, pp. 33–37.
9. Motina N. V., Zverev Ya. F., Lepilov A. V., Lampatov V. V., Zharikov A. Yu., Talalayeva O. S. Oksidativnoe povrezhdenie pochek pri eksperimental'nom oksalatnogo nefrolitiazia [Oxidative kidney damage in experimental oxalate nephrolithiasis]. *Nefrologiya [Nephrology]*, 2010, vol. 14, no. 1, pp. 68–72.
10. Khafiz'yanova R. Kh., Burykin I. M., Aleyeva G. N. Matematicheskaya statistika v eksperimental'noy i klinicheskoy farmakologii [Mathematical statistics in experimental and clinical pharmacology]. *Kazan, Medicine*, 2006, 374 p.
11. Baumann J. M., Affolte B. From crystalluria to kidney stones, some physicochemical aspects of calcium nephrolithiasis. *World J. Nephrol.*, 2014, vol. 3, no. 4, pp. 256–267.
12. Khan A. A., Allemailem K. S., Alhumaydhi F. A., Gowder S. J. T., Rahmani A. H. The Biochemical and Clinical Perspectives of Lactate Dehydrogenase: An Enzyme of Active Metabolism. *Endocr. Metab. Immune Disord. Drug Targets*, 2020, vol. 20, no. 6, pp. 855–868. doi:10.2174/1871530320666191230141110.
13. Khan S. R. Stress oxidative: nephrolithiasis and chronic kidney diseases. *Minerva Med.*, 2013. vol. 104, no. 1, pp. 23–30.
14. Mager R., Neisius A. Current concepts on the pathogenesis of urinary stones. *Urologe A.*, 2019, vol. 58, no. 11, pp. 1272–1280.
15. Rodger, A. L. Physicochemical mechanisms of stone formation. *Urolithiasis*, 2017, vol. 45, no. 1, pp. 27–32.

16. Schepers M. S., van Ballegooijen E. S., Bangma C. H., Verkoelen C. F. Oxalate is toxic to renal tubular cells only at supraphysiologic concentrations. *Kidney Int.*, 2005, vol. 68, no. 4, pp. 1660–1669.
17. Spina D. Statistics in pharmacology. *Br. J. Pharmacol.*, 2007, vol. 152, no. 3, pp. 291–293.
18. Tang X., Lieske J. C. Acute and chronic kidney injury in nephrolithiasis. *Curr. Opin. Nephrol. Hypertens.*, 2014, vol. 23, no. 4, pp. 385–390.
19. Thongboonkerd V. Proteomics of Crystal-Cell Interactions: A Model for Kidney Stone Research. *Cells*, 2019, vol. 8, no. 9, pii: E1076. doi: 10.3390/cells8091076.
20. Tracy C. R., Henning J. R., Newton M. R., Aviram M., Zimmerman M. B. Oxidative stress and nephrolithiasis: a comparative pilot study evaluating the effect of pomegranate extract on stone risk factors and elevated oxidative stress levels of recurrent stone formers and controls. *Urolithiasis*, 2014, vol. 42, no. 5, pp. 401–408.
21. Wiener S. V., Ho S. P., Stoller M. L. Beginnings of nephrolithiasis: insights into the past, present and future of Randall's plaque formation research. *Curr. Opin. Nephrol. Hypertens.*, 2018, vol. 27, no. 4, pp. 236–242.

14.01.04 – Внутренние болезни (медицинские науки)

УДК 616.12-009.72-071:616.153.96

DOI 10.17021/2020.15.3.71.78

© Е.А. Полунина, К.Ю. Кузьмичев, Л.П. Воронина, О.С. Полунина, 2020

АНАЛИЗ ВЗАИМОСВЯЗИ МЕЖДУ УРОВНЯМИ АСИММЕТРИЧНОГО ДИМЕТИЛАРГИНИНА, ВЫСОКОЧУВСТВИТЕЛЬНОГО С-РЕАКТИВНОГО БЕЛКА, ФРАКТАЛКИНА И ТРАНСФЕРРИНА У ПАЦИЕНТОВ С ОСТРЫМ КОРОНАРНЫМ СИНДРОМОМ

Полунина Екатерина Андреевна, доктор медицинских наук, доцент кафедры внутренних болезней педиатрического факультета, ФГБОУ ВО «Астраханский государственный медицинский университет» Минздрава России, Россия, 414000, г. Астрахань, ул. Бакинская, д. 121, тел.: (8512) 52-41-43, e-mail: gilti2@yandex.ru.

Кузьмичев Кирилл Юрьевич, аспирант кафедры внутренних болезней педиатрического факультета, ФГБОУ ВО «Астраханский государственный медицинский университет» Минздрава России, Россия, 414000, г. Астрахань, ул. Бакинская, д. 121, тел.: (8512) 52-41-43, e-mail: bog13@list.ru.

Воронина Людмила Петровна, доктор медицинских наук, профессор, профессор кафедры внутренних болезней педиатрического факультета, ФГБОУ ВО «Астраханский государственный медицинский университет» Минздрава России, Россия, 414000, г. Астрахань, ул. Бакинская, д. 121, тел.: (8512) 52-41-43, e-mail: voroninaluda74@mail.ru.

Полунина Ольга Сергеевна, доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой внутренних болезней педиатрического факультета, ФГБОУ ВО «Астраханский государственный медицинский университет» Минздрава России, Россия, 414000, г. Астрахань, ул. Бакинская, д. 121, тел.: (8512) 52-41-43, e-mail: admed@yandex.ru.

В ходе работы у 104 пациентов с диагнозом направления «Острый коронарный синдром» были изучены уровни биомаркеров воспаления и эндотелиальной дисфункции – асимметричного диметиларгинина, высокочувствительного С-реактивного белка, фракталкина и трансферрина. Пациенты с острым коронарным синдромом были разделены на две основные группы – с нестабильной стенокардией (n = 41) и с острым инфарктом миокарда (n = 63). В первой группе выделено две подгруппы – больные с впервые возникшей стенокардией (n = 15) и пациенты с прогрессирующей стенокардией (n = 26). В качестве группы контроля обследовано 20 соматически здоровых лиц. В результате проведенного исследования у всех пациентов с острым коронарным синдромом были выявлены статистически значимые изменения в значениях уровней асимметричного диметиларгинина, высокочувствительного С-реактивного белка, фракталкина и трансферрина по сравнению с группой соматически здоровых лиц. Самые выраженные изменения в значениях уровней биомаркеров воспаления и эндотелиальной дисфункции обнаружены в группе пациентов с острым инфарктом миокарда. По результатам корреляционного анализа выявлено наличие взаимосвязей между уровнями изучаемых биомаркеров. Большая сила обнаруженных взаимосвязей была зафиксирована у пациентов с острым инфарктом миокарда. Самые высокие значения коэффициента корреляции Спирмена (r) наблюдали во всех обследуемых группах пациентов с острым коронарным синдромом между уровнями асимметричного диметиларгинина и трансферрина.

Ключевые слова: острый коронарный синдром, асимметричный диметиларгинин, высокочувствительный С-реактивный белок, фракталкин, трансферрин.