

DOI: 10.15825/1995-1191-2025-3-238-245

ПРОФИЛАКТИКА СИНДРОМА ИШЕМИИ-РЕПЕРФУЗИИ В РЕНАЛЬНОЙ ХИРУРГИИ С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ ФУМАРАТА НАТРИЯ: РЕЗУЛЬТАТЫ И ПЕРСПЕКТИВЫ

С.В. Попов^{1, 2}, Р.Г. Гусейнов^{1, 3}, К.В. Сивак¹, А.Х. Беитов¹, Е.А. Малышев¹,
Т.А. Леявина^{1, 4}

¹ СПб ГБУЗ «Клиническая больница Святителя Луки» Минздрава России, Санкт-Петербург, Российская Федерация

² ФГБВОУ ВПО «Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова» Министерства обороны, Санкт-Петербург, Российская Федерация

³ ЧОУВО «Санкт-Петербургский медико-социальный институт», Санкт-Петербург, Российская Федерация

⁴ ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр имени В.А. Алмазова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Российская Федерация

Цель работы: рассмотреть результаты и перспективы использования фумарата натрия (ФН) для профилактики синдрома ишемии-реперфузии в ренальной хирургии. **Материалы и методы.** В работе применяли препарат конфумин. Действующее вещество – натрия фумарат (Sodium fumarate). Объектом исследования выступали крысы породы Wistar. Выборка составила 78 особей (самки). Применяемые методы – моделирование ТИП и реперфузионное повреждение почки при сохраненных обеих или одной почке. Для изучения эффективности инфузионных препаратов при развившейся патологии почек был выбран фумарат натрия, раствор для инфузий. Препарат вводили инфузионно в дозах 1 или 2 мл/кг за 1 день до проведения тепловой ишемии, в день проведения и в следующие 3 дня (всего 5 инъекций). Затем проводили клиническое наблюдение. **Результаты.** Экспериментальная терапия способствовала редукции воспаления в ишемизированной почке крыс, что характеризовалось достоверными изменениями уровня маркерных показателей функции нефронов. Терапия препаратом способствовала положительному патоморфозу острого ишемически-реперфузионного повреждения почки. По данным исследования, на экспериментальных моделях тепловой ишемии и реперфузии единственной почки и при наличии второй неповрежденной почки фумарат натрия в диапазоне изученных доз 1–2,5 мл/кг внутривенно проявил нефропротекторное действие, которое выражалось в положительном патоморфозе ишемического инфаркта почки и его последствий за счет влияния на сосудистый, клубочковый, канальцевый и интерстициальный компонент паренхимы почки. **Выводы.** Фумарат натрия в диапазоне изученных доз 1–2,5 мл/кг внутривенно проявил нефропротекторное действие, которое выражалось в положительном патоморфозе ишемического инфаркта почки и его последствий.

Ключевые слова: натрия фумарат, инфузия, ишемия-реперфузия, ренальная хирургия, нефрэктомия, моделирование ТИП.

Для корреспонденции: Леявина Татьяна Александровна. Адрес: 198515, Санкт-Петербург, Стрельна, Декабристов, 6. Тел. (981) 908-90-18. E-mail: tatianalelyavina@mail.ru

Corresponding author: Tatiana Lelyavina. Address: 6, Dekabristov, Strelina, St. Petersburg, 198515, Russian Federation. Phone: (981) 908-90-18. E-mail: tatianalelyavina@mail.ru

SODIUM FUMARATE IN THE PREVENTION OF ISCHEMIA-REPERFUSION INJURY IN RENAL SURGERY: OUTCOMES AND PROSPECTS

S.V. Popov^{1, 2}, R.G. Huseynov^{1, 3}, K.V. Sivak¹, A.H. Beshtoev¹, E.A. Malyshev¹, T.A. Lelyavina^{1, 4}

¹ St. Luke's Clinical Hospital, St. Petersburg, Russian Federation

² Kirov Military Medical Academy, St. Petersburg, Russian Federation

³ St. Petersburg Medical and Social Institute, St. Petersburg, Russian Federation

⁴ Almazov National Medical Research Centre, St. Petersburg, Russian Federation

Objective: to review the current outcomes and future prospects of using sodium fumarate (SF) for the prevention of ischemia–reperfusion injury in renal surgery. **Materials and methods.** The drug used in the study was Konfumin, whose active ingredient is SF. The experimental sample consisted of 78 female Wistar rats. Renal warm ischemia (RWI) and reperfusion injury were modeled, involving either unilateral or bilateral kidney preservation. SF, administered as an infusion solution, was used to evaluate the effectiveness of infusion therapy in this renal injury model. It was administered as an intravenous infusion at doses of 1 mL/kg or 2 mL/kg. The infusion protocol included five administrations: one day prior to warm ischemia, on the day of the procedure, and over the subsequent three days. Clinical observation was then carried out. **Results.** Experimental therapy with SF led to a marked reduction in inflammation in the ischemic kidneys of rats, as evidenced by significant improvements in key markers of nephron function. The treatment also contributed to favorable pathomorphological changes associated with acute ischemia–reperfusion injury (IRI). Data from experimental models involving warm ischemia and reperfusion of a single kidney, as well as models with an intact contralateral kidney, demonstrated that SF, administered intravenously at doses ranging from 1 to 2.5 mL/kg, exerted a nephroprotective effect. This protective effect was reflected in the positive remodeling of ischemic renal infarction and its consequences, involving improvements across vascular, glomerular, tubular, and interstitial components of the renal parenchyma. **Conclusion.** SF, administered intravenously at doses of 1–2.5 mL/kg, demonstrated a clear nephroprotective effect. This was evidenced by favorable pathomorphological changes in ischemic renal infarction and its sequelae.

Keywords: sodium fumarate, intravenous infusion, ischemia-reperfusion, renal surgery, nephrectomy, RWI modeling.

ВВЕДЕНИЕ

Ишемия и последующая реперфузия органа приводят к активации патологических процессов, в частности, запускают рост активных форм кислорода, развитие окислительного стресса, тем самым приводя к структурно-функциональному поражению тканей [1, 2]. Моделирование различных патологий почки активно используется для изучения эффективности инфузионных лекарственных средств в экспериментальной нефрологии. Основным методом профилактики постишемического повреждения почечной ткани является применение фармакологических препаратов, обладающих антиишемическим и антигипоксическим действием [3]. Одним из таких средств является фумарат натрия [4]. Мы использовали препарат Конфумин, действующим веществом которого является фумарат натрия.

В качестве объекта исследования нами был выбран фумарат натрия, поскольку он является эффективным антигипоксиком. Экзогенный фумарат по своей химической структуре идентичен эндогенному фумарату. Поэтому при определении содержания субстрата в клетках невозможно идентифицировать

поступивший именно извне компонент. Фумарат натрия – антигипоксик, который активирует адаптацию клетки к недостатку кислорода. Его действие обусловлено участием в реакциях обратимого окисления и восстановления в цикле Кребса. В процессе этих реакций происходит синтез АТФ, необходимый для поддержания функций клеток организма при гипоксии. При дефиците кислорода пул субстратов окисления, в том числе и ионов фумарата, истощается, и пополнение его экзогенным путем (введение в составе препарата Конфумин®) способствует увеличению резервной мощности систем тканевого дыхания, позволяющих клеткам синтезировать АТФ в условиях гипоксии. Эти реакции обеспечивают механизм антигипоксического действия препарата Конфумин®.

Поддержание процессов окислительного метаболизма в тканях при кислородной недостаточности препятствует образованию и накоплению недоокисленных продуктов обмена, снижая тем самым ацидемию. Наряду с метаболическим ощелачиванием Конфумин® способствует ослаблению или ликви-

дации ацидемии путем химической нейтрализации кислых продуктов метаболизма.

Благоприятное влияние Конфумина® на окислительный метаболизм в тканях позволяет улучшать в условиях гипоксии функциональное состояние жизненно важных органов, в том числе и сердца. Препарат поддерживает сократительную способность миокарда, обладает кардиотоническим действием. Применение Конфумина® способствует снижению в крови концентрации продуктов перекисного окисления липидов, что свидетельствует о его антиоксидантных свойствах. Именно поэтому для профилактики реперфузионного синдрома нами был выбран именно этот препарат.

Цель работы: рассмотреть результаты и перспективы использования фумарата натрия для профилактики синдрома ишемии-реперфузии в ренальной хирургии.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Исследуемое вещество

В работе применяли препарат Конфумин®. Действующее вещество – натрия фумарат (Sodium fumarate) [5].

Характеристика выборки

Объектом исследования выступали крысы породы Wistar. Выборка составила 78 особей (самки). Животные разделены на группы в зависимости от объема хирургического вмешательства (с правосторонней нефрэктомией / без правосторонней нефрэктомии), времени тепловой ишемии почки (45 минут / 60 минут) и дозировки фумарата натрия (1 или 2 мл/кг). На момент начала исследования возраст животных составил 6–8 недель, вес – 180–200 г. Животные были получены из питомника лабораторных животных НИЦ «Курчатовский институт» – ПЛЖ «Рапполово», Ленинградская обл.

Дизайн исследования представлен в табл. 1.

Таблица 1

Дизайн исследования

Study Design

Группа	Пол	Количество	Манипуляции	Способ введения, доза препарата	Регистрируемые показатели
Интактные	Самки	6	–	–	Масса тела, клиническая картина, в моче – объем, плотность, белок, креатинин, содержание лейкоцитов и эритроцитов; в крови – мочевины, креатинин, лактат
ТИП1	Самки	6	Правосторонняя нефрэктомия, ишемия 45 минут и реперфузия	–	
ТИП2	Самки	6	Правосторонняя нефрэктомия, ишемия 60 минут и реперфузия	–	
ТИП3	Самки	6	Правосторонняя нефрэктомия, инфузионное в/в введение препарата 1, ишемия 45 минут и реперфузия	в/в, 1,0 мл/кг	
ТИП4	Самки	6	Правосторонняя нефрэктомия, инфузионное в/в введение препарата 1, ишемия 60 минут и реперфузия	в/в, 1,0 мл/кг	
ТИП5	Самки	6	Правосторонняя нефрэктомия, инфузионное в/в введение препарата 2, ишемия 45 минут и реперфузия	в/в, 2,5 мл/кг	
ТИП6	Самки	6	Правосторонняя нефрэктомия, инфузионное в/в введение препарата 2, ишемия 60 минут и реперфузия	в/в, 2,5 мл/кг	
ТИП7	Самки	6	Инфузионное в/в введение препарата 1, ишемия 45 минут и реперфузия	в/в, 1,0 мл/кг	
ТИП8	Самки	6	Инфузионное в/в введение препарата 1, ишемия 60 минут и реперфузия	в/в, 1,0 мл/кг	
ТИП9	Самки	6	Инфузионное в/в введение препарата 2, ишемия 45 минут и реперфузия	в/в, 2,5 мл/кг	
ТИП10	Самки	6	Инфузионное в/в введение препарата 2, ишемия 60 минут и реперфузия	в/в, 2,5 мл/кг	
ТИП11	Самки	6	Ишемия 45 минут и реперфузия	–	
ТИП12	Самки	6	Ишемия 60 минут и реперфузия	–	

Методы моделирования

Применяемые методы – моделирование тепловой ишемии почки (ТИП) и реперфузионное повреждение почки при сохраненных обеих или одной почке. При разработке разных моделей длительность ТИП составила 45 или 60 минут. Для изучения эффективности инфузионных препаратов при развившейся патологии почек был выбран фумарат натрия, раствор для инфузий. Препарат вводили инфузионно в дозах 1 или 2 мл/кг за 1 день до проведения тепловой ишемии, в день проведения и в следующие 3 дня (всего 5 инъекций). Применялось удаление одной почки (нефрэктомия) экспериментальным животным в связи с необходимостью моделирования острого почечного повреждения максимально приближенного к клиническим проявлениям. Моделирование ТИП с последующей реперфузией было осуществлено у животных в экспериментальных группах. ТИП проводили через 2 недели после нефрэктомии (НЭ). По окончании эксперимента животные были подвергнуты плановой эвтаназии методом декапитации под легким наркозом диэтилового эфира.

Наблюдение за животными

Общеклиническое наблюдение за экспериментальными животными осуществляли в течение 14 суток после нефрэктомии и 21 сутки после ТИП. Оценку выживаемости животных осуществляли в течение 21 суток после моделирования ТИП. Проводили общий анализ крови, мочи, определение клинико-биохимических показателей в крови и моче, определение биомаркеров, гистологические исследования. Степень повреждения ткани была оценена полуколичественным методом с использованием шкалы EGPI острого кортикального некроза почки.

Статистический анализ был проведен с использованием статистической программы Prism 8.0 (GraphPad Software, Inc.). Все процедуры с животными были одобрены биоэтической комиссией (протокол БЭК № 28 от 07.10.2024 г.).

РЕЗУЛЬТАТЫ

Оценка физиологических и биохимических показателей у крыс после нефрэктомии и тепловой ишемии

Моделирование нефрэктомии у крыс прошло успешно, без осложнений. На следующий день после операции у всех крыс и в течение последующих 14 дней наблюдения состояние шерстного покрова, окраска видимых слизистых, частота дыхания, ритм сердца, реакция на раздражители, тонус скелетных мышц, консистенция фекальных масс соответствовали норме. По данным клинического осмотра, у большинства крыс на следующий день после операции ТИП с реперфузией состояние шерстного покрова, окраска видимых слизистых, частота дыхания, ритм сердца, реакция на раздражители, тонус скелетных мышц, консистенция фекальных масс были в норме. На 3-и сутки после проведения ТИП регистрировали летальность по 1 животному в группах ТИП2, ТИП5 и ТИП6. В табл. 2 представлены основные показатели общего анализа мочи на 7-е сутки после манипуляций.

Как видим из представленных данных, набор массы тела у животных, подвергнутых НЭ и последующей ТИП в течение 45 минут, достоверно не отличался от такового у интактных особей. Наблюдалась небольшая положительная динамика в наборе веса у всех крыс. Увеличение длительности ТИП до 60 минут привело к достоверному снижению массы тела только у животных, которым вводили препарат в дозах 1 или 2,5 мл/кг на 7-е сутки после ТИП.

На 7-е сутки после ТИП 45 минут наблюдалось достоверное снижение креатинина по сравнению с интактными крысами. У животных, получавших терапию, соотношение белок/креатинин продолжало оставаться повышенным. На этом же сроке исследования после ТИП длительностью 60 минут было выявлено снижение только креатинина у крыс, которым вводили препарат в дозе 1 мл/кг. Остальные параметры не выходили за пределы нормы. Клиренс

Таблица 2

Результаты общего анализа мочи на 7-е сутки после нефрэктомии и тепловой ишемии

Results of general urine analysis on day 7 after nephrectomy and warm ischemia

	Масса тела	Диурез, мл/сут/кг	Белок, мг/дл	Креатинин, мг/дл	Бел/Кре
Интактные	217,4 ± 22,42	56,6 ± 33,0	23,6 ± 15,4	160,5 ± 76,8	0,139 ± 0,038
ТИП1 / НЭ + ТИП 45 мин	213,4 ± 7,35	93,7 ± 29,4	19,9 ± 9,2	87,2 ± 44,7	0,243 ± 0,126
ТИП3 / НЭ + ТИП 45 мин / ФН, 1 мл/кг	198,4 ± 15,77	71,0 ± 35,5	33,6 ± 19,2	121,2 ± 56,9	0,285 ± 0,170
ТИП5 / НЭ + ТИП 45 мин / ФН, 2,5 мл/кг	198,80 ± 16,43	106,9 ± 71,1	13,3 ± 12,4	93,4 ± 62,4	0,123 ± 0,044
ТИП2 / НЭ + ТИП 60 мин	193 ± 9,62	136,1 ± 62,9	24,3 ± 14,7	76,9 ± 64,2	0,446 ± 0,423
ТИП4 / НЭ + ТИП 60 мин / ФН, 1 мл/кг	186,2 ± 11,47	139,3 ± 95,1	23,1 ± 14,2	72,6 ± 36,6	0,353 ± 0,192
ТИП6 / НЭ + ТИП 60 мин / ФН, 2,5 мл/кг	1,81,6 ± 10,4	60,2 ± 25,9	28,5 ± 20,9	123,4 ± 74,8	0,220 ± 0,044

креатинина на всех сроках исследования не различался между группами.

Результаты биохимического анализа крови и определения уровней биомаркеров почечного повреждения представлены в табл. 3.

На 7-е сутки после ТИП 45 минут не наблюдалось никаких значимых изменений изучаемых показателей. Достоверное увеличение мочевины отмечалось у крыс, которым вводили препарат в обеих дозах. Причем у особей, которым вводили препарат в дозе 2,5 мл/кг, были более высокие значения показателя. Также у этой группы животных наблюдалось снижение уровня лактата по сравнению с интактными крысами. Выявленные изменения этого показателя находились в пределах физиологической нормы.

После ТИП 60 минут достоверное увеличение уровня мочевины и креатинина в крови было выявлено у крыс группы контроля патологии. Такие же повышенные значения концентрации мочевины в крови наблюдались у животных, получавших инфузионную терапию препаратом. Уровень лактата у крыс из всех опытных групп не различался.

Анализируя биомаркеры почечного повреждения, важно отметить, что на 7-е и 21-е сутки достоверных изменений Cys-C в крови и моче у крыс из всех экспериментальных групп не отмечалось.

На 3-и сутки после проведения ТИП длительностью 45 и 60 минут уровень липокалина-2 (NGAL) в крови достоверно повышался у животных из опытных групп по сравнению с интактными. Значение этого показателя отличалось в 9–22 раза. В моче концентрация NGAL после ТИП продолжительностью 45 минут была существенно выше, чем у интактных животных. Применение препарата в обеих использованных дозах позволило нормализовать данный показатель.

ТИП длительностью 60 минут привела к увеличению концентрации NGAL в моче в 2–3 раза у крыс из опытных групп по сравнению с интактными особями. Введение фуларата натрия в дозе 2,5 мл/кг позитивно влияло на снижение повышенного при пато-

логии показателя. Его уровень был достоверно ниже, чем в группе контроля патологии, хотя достоверно отличался и от интактных животных. На 7-е сутки после ТИП длительностью 45 минут в крови и моче никаких достоверных отличий между группами животных не наблюдалось.

На этом же сроке эксперимента после ТИП длительностью 60 минут достоверное повышение концентрации в моче по сравнению с интактными особями было выявлено у крыс из всех опытных групп. Повышение этого показателя прогрессировало и было достоверно выше в 4–6 раз, чем у интактных животных. Проводимая терапия не влияла на изменение концентрации NGAL в моче.

На 3-и и 7-е сутки после ТИП продолжительностью 45 минут в крови животных не наблюдалось никаких значимых изменений концентрации гематического белка моноцитов (MCP-1).

При удлинении времени ишемии до 60 минут на 3-и сутки в крови увеличивался уровень MCP-1 у животных группы контроля патологии. Терапия фуларатом натрия способствовала нормализации повышенного показателя. Причем препарат в более высокой дозе 2,5 мл/кг был эффективнее. Концентрация MCP-1 у крыс, которым вводили препарат, достоверно различалась.

В моче концентрация MCP-1 достоверно не различалась ни в одной из экспериментальных групп. Введение фуларата натрия в максимальной использованной дозе привело к статистически достоверному снижению показателя в моче в группах ТИП5 и ТИП6 по сравнению с контролем патологии. На 7-е сутки после ТИП концентрации MCP-1 в крови достоверно не различались ни в одной экспериментальной группе. В моче наблюдалось увеличение целевого показателя у крыс группы контроля патологии.

Таблица 3

Результаты биохимического анализа крови и биомаркеров почечного повреждения на 7-е сутки после нефрэктомии и тепловой ишемии

Results of biochemical blood analysis and kidney damage biomarkers on day 7 after nephrectomy and warm ischemia

	Мочевина, ммоль/л	Креатинин, ммоль/л	Лактат, ммоль/л
Интактные	3,9 ± 0,5	65,4 ± 4,7	2,9 ± 0,4
ТИП1 / НЭ + ТИП 45 мин	6,2 ± 1,1	70,5 ± 2,7	2,7 ± 0,2
ТИП3 / НЭ + ТИП 45 мин / ФН, 1 мл/кг	6,7 ± 1,2	68,6 ± 3,3	2,7 ± 0,4
ТИП5 / НЭ + ТИП 45 мин / ФН, 2,5 мл/кг	9,3 ± 3,2	74,0 ± 13,0	2,1 ± 0,2
ТИП2 / НЭ + ТИП 60 мин	9,2 ± 5,0	92,3 ± 35,2	2,7 ± 0,3
ТИП4 / НЭ + ТИП 60 мин / ФН, 1 мл/кг	15,4 ± 14,5	78,1 ± 31,3	2,2 ± 0,3
ТИП6 / НЭ + ТИП 60 мин / ФН, 2,5 мл/кг	9,5 ± 4,4	63,2 ± 6,5	2,2 ± 0,2

Оценка физиологических и биохимических показателей у крыс после тепловой ишемии почки

В табл. 4 представлены основные показатели общего анализа мочи на 7-е сутки после манипуляций.

Как видим из представленных данных, на фоне проводимой терапии отмечалась полная нормализация показателей массы тела на 7-е сутки. На 3-и сутки после ТИП 45 минут у крыс из группы контроля патологии наблюдались полиурия, снижение плотности мочи, концентрации белка и креатинина. У крыс, которым вводили препарат в дозе 1 мл/кг, в моче отмечалась нормализация уровня белка и диуреза. Уровень креатинина был в пределах нормы. У животных, которым вводили препарат в дозе 2,5 мл/кг, практически все изучаемые показатели не отличались от интактных особей. Исключение составил уровень креатинина, который оставался повышенным.

На 7-е сутки после ТИП 45 минут повышенным был только диурез у животных из группы контроля патологии. У остальных крыс все показатели в моче были на уровне нормы. Увеличение длительности ТИП приводило к увеличению диуреза, рН и снижению уровня креатинина. У животных, которым была проведена терапия, повышено было только количество лейкоцитов. Анализ клиренса креатинина

не выявил никаких значимых изменений показателя у крыс из всех групп

Результаты биохимического анализа крови и определения уровней биомаркеров почечного повреждения представлены в табл. 5.

На 7-е сутки после ТИП 45 минут все изучаемые показатели были в пределах нормы. Небольшое снижение уровня лактата детектировали у всех крыс после ТИП 60 минут.

На 7-е сутки после проведения ТИП длительностью 60 минут у животных из всех опытных групп отмечалось достоверное повышение концентрации Cys-C как в крови, так и в моче. Увеличение значения данного показателя было в 4–5 раз выше, чем у интактных крыс. Терапия препаратом в дозе 2,5 мл/кг позитивно повлияла на уровень изучаемого показателя. Его значение достоверно не отличалось от такового у интактных особей. В моче уровень Cys-C во всех группах животных не различался между собой.

На 3-и сутки у всех животных из опытных групп после проведения ТИП длительностью 45 и 60 минут наблюдалось достоверное повышение концентрации NGAL в крови. По сравнению с интактными крысами этот показатель был повышен в 50–90 раз. В моче уровень NGAL не различался между группами. На 7-е и 21-е сутки уровень NGAL у животных из всех групп не различался, как в крови, так и в моче.

Таблица 4

Результаты общего анализа мочи на 7-е сутки после тепловой ишемии

Results of general urine analysis on day 7 after warm ischemia

	Масса тела	Диурез, мл/сут/кг	Белок, мг/дл	Креатинин, мг/дл	Бел/Кре
Интактные	210,4 ± 18,46	43,6 ± 20,3	22,7 ± 9,4	153,2 ± 64,7	0,149 ± 0,014
ТИП11 / 45 мин	164,8 ± 16,2	120,7 ± 44,7	14,7 ± 5,9	74,9 ± 24	0,207 ± 0,114
ТИП7 / ТИП 45 мин / ФН, 1 мл/кг	186,9 ± 10,93	82 ± 22,5	10,0 ± 6,1	87,5 ± 26,4	0,106 ± 0,038
ТИП9 / ТИП 45 мин / 60 мин / ФН, 1 мл/кг	184,6 ± 15,96	104,4 ± 67,4	18,1 ± 20,7	101,2 ± 104,0	0,162 ± 0,055
ТИП12 / 60 мин	161,1 ± 9,91	136,1 ± 62,9	22,7 ± 9,4	73,0 ± 23,3	0,244 ± 0,091
ТИП8 / ТИП 60 мин / ФН, 2,5 мл/кг	184,9 ± 16,49	139,3 ± 95,1	18,6 ± 11,1	163,8 ± 114,2	0,211 ± 0,132
ТИП10 / ТИП 45 мин / ФН, 2,5 мл/кг	187,2,6 ± 9,99	60,2 ± 25,9	37,2 ± 29,3	148 ± 53,9	0,185 ± 0,049

Таблица 5

Результаты биохимического анализа крови и биомаркеров почечного повреждения на 7-е сутки после тепловой ишемии

Results of biochemical blood analysis and kidney damage biomarkers on day 7 after warm ischemia

	Мочевина, ммоль/л	Креатинин, ммоль/л	Лактат, ммоль/л
Интактные	4,3 ± 0,3	65,5 ± 1,9	3,3 ± 0,5
ТИП11 / контроль патологии 45 мин	4,5 ± 0,9	63,4 ± 2,0	2,5 ± 0,3
ТИП7 / ТИП 45 мин / ФН, 1 мл/кг	4,9 ± 0,6	64,8 ± 1,1	2,6 ± 0,2
ТИП9 / ТИП 45 мин / 60 мин / ФН, 1 мл/кг	5,6 ± 0,9	64,0 ± 3,2	2,5 ± 0,5
ТИП12 / контроль патологии 60 мин	23,6 ± 24,1	65,5 ± 1,9	2,4 ± 0,4
ТИП8 / ТИП 60 мин / ФН, 2,5 мл/кг	4,7 ± 0,8	61,1 ± 4,0	2,6 ± 0,3
ТИП10 / ТИП 45 мин / ФН, 2,5 мл/кг	7,7 ± 2,3	75,1 ± 12,9	2,2 ± 0,2

На 3-и сутки после ТИП наблюдалось достоверное снижение концентрационного индекса (КИ) NGAL у всех опытных животных по сравнению с интактными особями кроме контроля патологии ТИП11 и группы животных, которым вводили препарат в дозе 2,5 мл/кг. На более поздних сроках не выявлено никаких отличий между группами.

На 7-е сутки после ТИП в течение 45 минут концентрация МСР-1 в крови и в моче была повышена у животных из групп контроля патологии и у животных, которым вводили препарат в дозе 1 мл/кг. У крыс, получавших фумарат натрия в дозе 2,5 мл/кг, изучаемый показатель был на уровне нормальных значений. Похожая картина наблюдалась при ТИП длительностью 60 минут. Терапия препаратом в дозе 2,5 мл/кг привела к снижению концентрации МСР-1 только в крови, в моче этот показатель оставался патологически высоким.

При расчете концентрационного индекса (КИ) МСР-1 у крыс после ТИП были выявлены достоверные различия на 7-е сутки только у животных, которым вводили препарат в дозе 1 мл/кг, после проведения ТИП длительностью 45 минут наблюдалось небольшое, но достоверное повышение индекса по сравнению с интактными особями. Терапия в дозе 2,5 мл/кг была эффективнее и достоверно снижала этот показатель. Увеличение длительности ТИП до 60 минут привело к достоверному повышению индекса у животных, которым вводили препарат в обеих изученных дозах по сравнению с интактными крысами.

ТИП в течение 45 или 60 минут не повлияла на концентрацию преобразователя сигнала и активатора транскрипции Stat3 в крови и моче животных в течение всего эксперимента. Значение этого показателя во всех группах статистически достоверно не различалось.

ОБСУЖДЕНИЕ

В результате проведенной работы на крысах Wistar были разработаны экспериментальные модели ТИП и реперфузионного повреждения единственной почки. У части крыс была проведена правосторонняя нефрэктомия с последующей тепловой ишемией почки длительностью 45 или 60 минут. У другой части животных проводилась только тепловая ишемия почки такой же продолжительностью без нефрэктомии.

На моделях НЭ и ТИП различной продолжительности (45 и 60 минут), а также на моделях только ТИП (45 и 60 минут) были изучены биомаркеры поражения органа и оценена эффективность терапии препаратом фумарат натрия, 15% раствор для инъекций, в дозах 1 и 2,5 мл/кг.

Анализ полученных данных демонстрирует, что применение фумарата натрия после нефрэктомии и тепловой ишемии оказывает положительное влияние

на функциональное состояние почек у экспериментальных животных. Наиболее выраженный терапевтический эффект наблюдается при использовании дозы 2,5 мл/кг. Это подтверждается следующими показателями: более низкий уровень белка в моче ($13,3 \pm 12,4$ мг/дл) по сравнению с группой без применения фумарата натрия ($19,9 \pm 9,2$ мг/дл), а также более благоприятное соотношение белок/креатинин ($0,123 \pm 0,044$ против $0,243 \pm 0,126$ в группе без ФН).

При этом показатели мочевины и креатинина в сыворотке крови в группе с применением фумарата натрия в дозе 2,5 мл/кг ($9,3 \pm 3,2$ и $74,0 \pm 13,0$ ммоль/л соответственно) демонстрируют меньшую степень нарушения азотовыделительной функции почек по сравнению с группами, получавшими меньшую дозу или не получавшими фумарат натрия вообще.

Дополнительно следует отметить, что уровень лактата в крови во всех группах с применением фумарата натрия остается в пределах нормальных значений ($2,1$ – $2,7$ ммоль/л), что указывает на сохранение адекватного энергетического обмена. Таким образом, на основании комплексного анализа биохимических показателей можно заключить, что доза 2,5 мл/кг фумарата натрия является оптимальной для коррекции почечной дисфункции после нефрэктомии и тепловой ишемии, обеспечивая наилучшее соотношение между снижением протеинурии и сохранением почечной функции.

Анализ полученных данных демонстрирует, что применение фумарата натрия после тепловой ишемии оказывает положительное влияние на функциональное состояние почек у экспериментальных животных. Наиболее выраженный терапевтический эффект после ишемии наблюдается при использовании дозы 1 мл/кг. Это подтверждается следующими показателями: минимальным уровнем протеинурии ($10,0 \pm 6,1$ мг/дл) в группе с данной дозировкой по сравнению с другими экспериментальными группами, а также наиболее благоприятным соотношением белок/креатинин ($0,106 \pm 0,038$), что приближается к показателям интактной группы ($0,149 \pm 0,014$).

При этом показатели мочевины и креатинина в сыворотке крови в группе с применением фумарата натрия в дозе 1 мл/кг ($4,9 \pm 0,6$ и $64,8 \pm 1,1$ ммоль/л соответственно) демонстрируют наименьшую степень нарушения азотовыделительной функции почек по сравнению с группами, получавшими другую дозу или не получавшими фумарат натрия вообще.

Дополнительно следует отметить, что уровень лактата в крови во всех группах с применением фумарата натрия остается в пределах нормальных значений ($2,2$ – $2,6$ ммоль/л), что указывает на сохранение адекватного энергетического обмена. Таким образом, на основании комплексного анализа клинических и биохимических показателей можно заключить, что доза 1 мл/кг фумарата натрия является оптимальной

для коррекции почечной дисфункции после тепловой ишемии, обеспечивая наилучшее соотношение между снижением протеинурии и сохранением почечной функции.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Оценку эффективности применения препарата «Фумарат натрия, раствор для инфузий», проводили на вышеописанных экспериментальных моделях ТИП и реперфузионного повреждения почки. Применение фумарата натрия демонстрирует выраженную терапевтическую эффективность при коррекции почечной дисфункции у экспериментальных животных после нефрэктомии и тепловой ишемии.

При этом наблюдается дозозависимый эффект препарата: после нефрэктомии и тепловой ишемии оптимальная доза составляет 2,5 мл/кг, что подтверждается снижением уровня протеинурии до $13,3 \pm 12,4$ мг/дл и более благоприятным соотношением белок/креатинин ($0,123 \pm 0,044$), а также более низкими показателями мочевины и креатинина в сыворотке крови ($9,3 \pm 3,2$ и $74,0 \pm 13,0$ ммоль/л соответственно) по сравнению с контрольной группой.

После тепловой ишемии без нефрэктомии наиболее эффективной оказалась доза 1 мл/кг, обеспечивающая минимальный уровень протеинурии ($10,0 \pm 6,1$ мг/дл) и наиболее близкое к показателям интактной группы соотношение белок/креатинин ($0,106 \pm 0,038$). При этом показатели мочевины и креатинина составили $4,9 \pm 0,6$ и $64,8 \pm 1,1$ ммоль/л соответственно. Важным показателем эффективности терапии является нормализованный уровень лактата в крови ($2,1\text{--}2,7$ ммоль/л), свидетельствующий о сохранении адекватного энергетического обмена.

Таким образом, фумарат натрия оказывает значимое нефропротективное действие, причем оптимальная дозировка зависит от характера повреждения: 2,5 мл/кг при комбинации нефрэктомии и ишемии

и 1 мл/кг при изолированной тепловой ишемии, что подтверждается комплексными биохимическими показателями функционального состояния почек.

Статья выполнена в рамках государственного задания при поддержке Комитета по здравоохранению Санкт-Петербурга «Высокотехнологичная медицинская помощь, не включенная в базу обязательного медицинского страхования» 2024–2025 гг.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

The authors declare no conflict of interest.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

1. Plotnikov EY, Kazachenko AV, Vyssokikh MY, Vasileva AK, Tsvirkun DV, Isaev NK et al. The role of mitochondria in oxidative and nitrosative stress during ischemia/reperfusion in the rat kidney. *Kidney Int.* 2007; 72 (12): 1493–1502.
2. Goncharov RG, Rogov KA, Temnov AA, Novoselov VI, Sharapov MG. Protective role of exogenous recombinant peroxiredoxin 6 under ischemia-reperfusion injury of kidney. *Cell Tissue Res.* 2019; 378 (2): 319–332.
3. Grond J, van Goor H, Erkelens DW, Elema JD. Glomerular sclerosis in Wistar rats: analysis of its variable occurrence after unilateral nephrectomy. *Br J Exp Pathol.* 1986 Aug; 67 (4): 473–479.
4. Akinrinde AS, Oduwole O, Akinrinmade FJ, Bolaji-Alabi FB. Nephroprotective effect of methanol extract of *Moringa oleifera* leaves on acute kidney injury induced by ischemia-reperfusion in rats. *Afr Health Sci.* 2020 Sep; 20 (3): 1382–1396.
5. Khalid U et al. Kidney ischaemia reperfusion injury in the rat: the EGTI scoring system as a valid and reliable tool for histological assessment. *J Histol Histopathol.* 2016; 3 (1): 1.

*Статья поступила в редакцию 21.01.2025 г.
The article was submitted to the journal on 21.01.2025*