

3. *Жименес Косио*. // Флебологическая. — 1996. — № 1. — С. 8—12.
4. *Лосев Р. З., Буров Ю. А., Микульская Ю. Г., Якушева Е. А.* // Ангиология и сосудистая хирургия. — 2005. — № 11. — № 1. — С. 65—72.
5. Практикум по лечению варикозной болезни / Под ред. Г. Д. Константиновой. — М.: «Профиль», 2006. — 188 с.
6. *Стойко Ю. М., Гудымович В. Г.* // Флебология. — 2007. — № 1. — С. 38—47.
7. Флебология / Под ред. В. С. Савельева. — М.: «Медицина», 2001. — 664 с.
8. *Шаталов А. В.* // Вестник ВолГМУ. — 2006. — № 1. — С. 32—38.
9. *Шевченко Ю. Л., Стойко Ю. М., Лыткин М. И.* Основы клинической флебологии. — М.: «Медицина», 2005. — 348 с.
10. 80 лекций по хирургии / Под ред. В. С. Савельева. — М.: «Литера», 2008. — 912 с.
11. *Criqui M. H., Jamosmos M., Fronev A., et al.* // Am. J. Epidemiol. — 2003. — № 158. — P. 448—456.
12. *Fowkes F. G. R.* // Phlebologie. — 1999. — № 52. — P. 377—382.
13. *Gschwadtaer M. E., Ambozy E., Maric S., et al.* Microcirculation is similar in ischemic and venous ulcers. *Microvascular Res.* — 2001. — № 62. — P. 226—235.
14. *Guest M., Smith J. J., Tripuraneni G., Howard A., et al.* // Phlebology. — 2003. — № 18. — P. 130—136.

Контактная информация:

Яровенко Галина Викторовна — к. м. н., врач-хирург высшей категории клиники Самарского медицинского университета, e-mail: Yarovenko_galina@mail.ru

УДК 616.62-003.7-008 (7)

АНТАГОНИСТЫ КАЛЬЦИЯ И МОЧЕКАМЕННАЯ БОЛЕЗНЬ: НОВЫЕ ПЕРСПЕКТИВЫ

А. Б. Батько

Санкт-Петербургская государственная медицинская академия им. И. И. Мечникова

В виду исключительной роли ионов кальция в регулировании многочисленных функций тканей и клеток организма большое значение отводится препаратам группы антагонистов кальция. Изначально антагонисты кальция применялись в кардиологии, но, учитывая их свойства, препаратам нашли применение в акушерстве, гинекологии, неврологии, иммунологии, хирургии. Несмотря на многочисленные экспериментальные исследования, свидетельствующие о выраженном сердечно-сосудистом эффекте антагонистов кальция, показания к их применению постоянно расширяются, что связано с физиологической ролью ионов кальция в обеспечении жизни клеток и организма в целом. Предварительные результаты свидетельствуют о возможности применения антагонистов кальция с новых позиций — как модуляторов апоптоза в почечной ткани больных с уролитиазом и хроническим пиелонефритом.

Ключевые слова: кальций, антагонисты кальция, уролитиаз.

CALCIUM ANTAGONISTS AND UROLITHIASIS: NEW PERSPECTIVES

A. B. Batko

In view of the exclusive role of ions of calcium in regulation of numerous functions of tissue and cells of the body, great importance is assigned to preparations of calcium antagonists (CA). CA were first applied exclusively in cardiology, but owing to their properties they have found application in obstetrics, gynecology, neurology, immunology, surgery. Despite numerous experimental studies testifying to the expressed cardiovascular properties of CA, indications for their administration constantly expand, which is associated with the physiological role of ions of calcium in providing for vital activity of cells and the whole body. Preliminary results indicate that CA can be administered in new ways — as modulators of apoptosis in renal tissue in urolithiasis and chronic pyelonephritis.

Key words: calcium, calcium antagonists, urolithiasis.

Имеющиеся данные убедительно показывают, что бактериальное ишемическое повреждение почки и развитие летальных повреждений нефрона в большей степени определяется участием ионов кальция [1]. Состояние метаболического ацидоза приводит к нарушению электрической репульсации ионов кальция сквозь кальциевые каналы, что увеличивает частоту и длительность пребывания кальциевых каналов в открытом состоянии. Все эти процессы вызывают избыточный вход ионов кальция в клетку и ее после-

дующую гибель. Резкое увеличение концентрации ионов кальция способствует активации фосфолипаз A₂ и C, протеинкиназ, что приводит к деградации фосфолипидов мембран [2]. Еще один механизм повышения концентрации ионов кальция в клетке — усиление анаэробного метаболизма при ишемии, что приводит к накоплению пальмитоилкарнитина, являющегося мощным агонистом кальциевых каналов, почти постоянно удерживающего их в открытом состоянии [1, 4].

Кроме того, в патогенезе различных заболеваний почек важное значение имеет активация программируемой клеточной гибели — апоптоза. В настоящее время существует большое количество данных о роли депо-зависимого входа ионов кальция в апоптозе. Показано, что длительная (в течение 10—18 ч) обработка клеток ингибиторами Са-АТФаз, активирующими депо-зависимый вход ионов кальция в клетку, приводит к апоптозу [5]. Это доказывает факт участия ионов кальция в регуляции программируемой гибели клетки. Понижение клеточной выживаемости, а следовательно, активация апоптоза играет роль в патогенезе ишемических состояний паренхиматозных органов.

Многочисленными экспериментальными и клиническими исследованиями доказана ведущая роль апоптоза в генезе интерстициального нефрита, рефлюкс-нефропатии, гидронефроза. Описаны гломерулярный апоптоз, тубулоинтерстициальный апоптоз, апоптоз при аутоиммунных поражениях, при острых воспалительных заболеваниях почек. Одни и те же физические и токсические факторы в зависимости от дозы и экспозиции могут индуцировать апоптоз либо некроз тубулярных клеток [7]. Затяжное и мало интенсивное токсическое или гипоксическое воздействие, как и неполная обструкция мочеточников, приводит к тубулоинтерстициальному нефриту и хронической почечной недостаточности.

В случаях острого или хронического ишемического либо токсического воздействия на почки первичной мишенью являются тубулярные клетки. Гибель эпителия проксимальных канальцев под влиянием повреждающих факторов происходит через апоптоз, что было показано в культуре тканей. Было продемонстрировано также, что тубулоинтерстициальная атрофия после односторонней окклюзии мочеточника сопровождается апоптозом канальцевого эпителия, фактически в конечном счете, соседними тубулярными клетками. В литературе описан апоптоз эпителия дистальных канальцев при обструкции мочеточников [5]. В. Gobe наблюдал одновременно некроз и апоптоз канальцевых клеток в экспериментальной модели одностороннего стеноза почечной артерии.

Учитывая роль апоптоза в патогенезе острых воспалительных заболеваний почек, необходимо отметить, что дефект захвата макрофагами лейкоцитов, подвергшихся апоптозу, часто делает воспалительный процесс в почках неконтролируемым. Ярким примером такого нарушения апоптоза лейкоцитов является абсцесс почки, так как элиминация лейкоцитов путем апоптоза является основным механизмом, разрешающим воспаление [3]. Конечным результатом плохо контролируемого как аутоиммунного, так и неаутоиммунного воспаления в почках является снижение функции почек, морфологическим субстратом которого является нефросклероз. Полагают, что важную роль в формировании последнего играет активация апоптоза.

С угнетением этого механизма связывают и антисклеротическое действие антигипертензивных средств в профилактике хронической почечной недостаточности.

Однако многие вопросы патогенеза прогрессирования патологических процессов в почечной паренхиме остаются невыясненными. Долгое время основной формой гибели клеток почек при различных заболеваниях считался некроз. Открытие апоптоза стимулировало изучение роли этого явления в патологии почек. Кроме того, в настоящее время принято считать, что если клетка умирает от апоптоза, то подразумевается возможность терапевтического вмешательства, если вследствие некроза — то соответствующая фармакологическая коррекция не может дать положительного результата, даже если идет начальная стадия повреждения [5].

Своевременная диагностика патологических внутриклеточных процессов и применение фармакологических средств, ингибирующих механизм апоптоза, открывают новые перспективы в лечении и профилактике многих урологических заболеваний. В связи с участием ионов кальция в процессе программируемой клеточной гибели представляет интерес изучение механизмов их проникновения внутрь клетки, который осуществляется по кальциевым каналам и модуляция которого возможна препаратами из группы антагонистов кальция.

ЦЕЛЬ РАБОТЫ

Выявление возможности применения антагонистов кальция по новым показаниям, в частности, в качестве модуляторов процессов апоптоза в почечной ткани, у больных мочекаменной болезнью (МКБ), осложненной хроническим пиелонефритом (ХП).

МЕТОДИКА ИССЛЕДОВАНИЯ

Нами проведено исследование влияния антагонистов кальция на указанные процессы. На первом этапе проведен анализ отечественной и иностранной литературы, включая Index Medicus и ресурсы Интернет. Литература, освещающая процесс апоптоза при МКБ и ХП, немногочисленна. Кроме того, до 1993 года термины «апоптоз» и «программируемая клеточная гибель» не имели собственной рубрики, и информация по этой теме была рассеяна по большому числу предметных рубрик.

На втором этапе исследования в эксперименте на лабораторных животных смоделирована обструктивная уропатия по методу Ю. М. Есилевского (1990) и пиелонефрит по методике, описанной В. И. Седовым (1980). Часть животных в ходе опыта получали антагонисты кальция (нифедипин, верапамил, диуманкал) в ED_{50} . При проведении эксперимента руководствовались принципами гуманного отношения к лабораторным животным в соответствии с Международными рекомендациями по проведению медико-био-

логических исследований. В последующем животных умерщвляли в различные сроки (на третьи, пятые и седьмые сутки), а почки подвергали стандартному морфологическому исследованию. При этом получены убедительные данные о нефропротективном действии антагонистов кальция при бактериальном и ишемическом воздействии (менее выраженный отек мезангия в клубочках, в канальцах — дистрофические изменения в виде обратимого мутного набухания и гиалиново-капельной дистрофии с очагами баллонной, единичные некрозы эпителиоцитов канальцев). Это позволило высказать мысль о возможном участии апоптоза в развитии осложнений мочекаменной болезни (почечная недостаточность, хронический пиелонефрит, вторичное сморщивание почки). Предварительные результаты электронной микроскопии выявили характерные для апоптоза изменения клетки (фрагментация дезоксирибонуклеиновой кислоты, специфические изменения клеточной мембраны и вакуолей, конденсация хроматина и др.).

Третий этап исследования — верификация активации программируемой клеточной гибели у экспериментальных животных и больных с мочекаменной болезнью, осложненной хроническим калькулезным пиелонефритом. Гистологическому исследованию подвергались биоптаты почечной ткани, а также препараты после нефрэктомии и резекции почек. Исследование проводили на базе Санкт-Петербургского научно-исследовательского института особо чистых биопрепаратов. Полученные препараты проходили фиксацию 2,5%-м раствором глутеральдегида на фосфатном буфере с рН-7,0 молярностью 0,05 моль, после чего на том же буфере производилась постфиксация 1%-м раствором OsO₄. Обезвоживание выполнялось в спиртах восходящей крепости — 30, 50, 70 и 96 %, заливка аралгитом с последующей полимеризацией при нагревании до 60 градусов Цельсия. Ультратонкие срезы производились на ультратоме фирмы LKB (Швеция) и их контрастировали в течение 2 мин уранил ацетатом, а затем нитратом свинца. Исследование полученных препаратов производили в электронном просвечивающем микроскопе «JEM-100С» (Япония) при увеличении в 3, 5, 10, 20 тысяч раз. Фотосъемка производилась при ускоряющем напряжении 80 кВ.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

В группе лабораторных животных и больных, получавших традиционное антибактериальное лечение, при электронной микроскопии (табл.) были выявлены деструктивные некробиотические процессы. Отмечались отек кариоплазмы, краевое стояние и конденсация хроматина, извитость и неравномерность толщины клеточных мембран. В мембранах клеток клубочков обнаруживались отложения циркулирующих иммунных комплексов. В клетках эпите-

лия проксимальных канальцев выявлены нарушения кариоцитоплазматического отношения, а также угнетение функции ядер. В группе больных, получавших антагонисты кальция в составе комплексного лечения, отмечались в целом те же изменения, особенно в клубочках. Имелись и некоторые отличия. Отмечалась вакуольная и жировая капельная дистрофии, несмотря на отек кариоплазмы, а ядра функционально были более активны (рис. 1, 2).

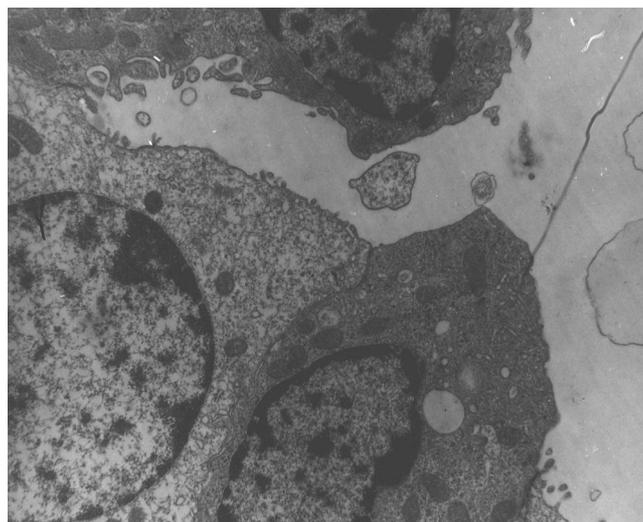


Рис. 1. Клетки дистального извитого канальца больных с калькулезным пиелонефритом, получавших антагонисты кальция в составе комплексного лечения — единичные вакуоли в светлых клетках. Увеличение x 10000



Рис. 2. Клетки проксимального извитого канальца больных с калькулезным пиелонефритом, получавших антагонисты кальция — в цитоплазме единичные вакуоли. Увеличение x 10000

Вышеописанные изменения в обеих группах характеризуют начальные стадии апоптоза. Наряду с апоптотически измененными клетками также обнаруживались и некротизированные клетки. Вышеуказанные изменения были менее выражены во второй группе больных, что было отмечено при количественном пересчете апоптотически измененных и некротизированных клеток.

Результаты электронной микроскопии биоптатов почечной паренхимы у экспериментальных животных

Показатели клеток, %	Апоптоз	Некроз	<i>p</i>
Без антагонистов кальция (<i>n</i> = 46) $\bar{x} \pm m, \sigma$	27,13 ± 0,40 2,76	9,49 ± 0,25 1,72	0,001
С применением антагонистов кальция (<i>n</i> = 34) $\bar{x} \pm m, \sigma$	16,91 ± 0,53 3,11	7,15 ± 0,15 0,86	0,001

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, изучение роли апоптоза в патогенезе мочекаменной болезни может пролить свет на механизмы развития и хронизации заболевания и найти новые пути торможения и предупреждения раннего нефросклероза и вторичного сморщивания почек. Вероятно, что антагонисты кальция будут использоваться по новым показаниям как модуляторы апоптоза, учитывая общность конечного этапа клеточной смерти, наступающей от различных причин (увеличения внутриклеточной концентрации ионов кальция). Несомненно, перед автором стоит дальнейшая задача по выработке конкретных рекомендаций о применении антагонистов кальция в урологической практике с выбором определенных показаний и доз препаратов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Крутецкая З. И., Лебедев О. Е., Курилова Л. С. Механизмы внутриклеточной сигнализации. — СПб., 2003. — 208 с.
2. Baylor S. M., Hollingworth S. // *News Phisiol. Sci.* — 2000. — № 15. — P. 19—26.
3. Geske F. L. // *Hum. Pathol.* — 2001. — № 10. — P. 1029—1038.
4. Hille B. *Ionic channels of excitable membranes / 3rd ed.* — Sunderland: Sinauer Assoc. Inc., 2001. — 725 p.
5. Ranganath R. M. // *J. Int. Rev. Cytol.* — 2001. — Vol. 202. — P. 159—242.
6. Sarica K. // 7th Cong. of the MUA. — Marrakech, 2001. — P. 83.
7. Zimmerman K. C. // *J. Allegro. Clin. Immune.* — 2001. — Vol. 108, № 4. — P. 99—103.

Контактная информация:

Батько Андрей Борисович — к. м. н., заместитель главного врача по лечебной работе Консультативно-диагностической поликлиники, Санкт-Петербург, e-mail: abb69@mail.ru