

- зию: автореф. дис. на стиск. науч. степ. канд. мед. наук: 14.01.33 / О.В. Горша / Укр. НИИ мед. реабілітації и курортологии. – Одесса, 2002. – 20 с.
6. Наточин Ю.В. Нефрология и фундаментальная наука / Ю.В. Наточин // Нефрология. – 2012. – Т. 16, № 1. – С. 9-12.
  7. Сергиенко В.И. Математическая статистика в клинических исследованиях / В.И. Сергиенко, И.Б. Бондарева. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2006. – 303 с.
  8. Яблучанский Н.Н. Вариабельность сердечно-го ритма в современной клинике / Н.Н. Яблучанский, Б.Я. Кантора, А.В. Мартыненко. – Харьков: Основа, 2001. – С. 178-212
  9. Emotion and motivation. Handbook of Psychophysiology / M.M. Bradley, J.T. Cacioppo, L.G. Tassinary [et al.] // New York: Cambridge University Press, 2000. – P. 602-642.
  10. Haveman-Nies A. Fluid intake of elderly / A. Haveman-Nies, L.C. de Groot, W.A. Van Staveren // European J. of Clinical Nutrition. – 1997. – № 1. – P. 151-155.

## ПРЕВЕНТИВНІ МЕХАНІЗМИ РЕГУЛЯЦІЇ ВОДНО-СОЛЬОВОГО ОБМІНУ КРИЗЬ ПРИЗМУ ТЕОРІЇ ФУНКЦІОНАЛЬНИХ СИСТЕМ

*А.І. Гоженко, М.С. Жигалина-Гриценюк*

**Резюме.** Подразнення смакових рецепторів є початковим етапом термінових і специфічних реакцій вегетативної нервової системи, відповідальних за стабілізацію водно-сольового гомеостазу. Проведено обґрунтування фізіологічної адекватності регуляцій водно-сольового обміну з позиції теорії функціональних систем.

**Ключові слова:** водно-сольовий гомеостаз, функціональні системи, смакові рецептори, вегетативна нервова система.

## PREVENTIVE MECHANISMS OF REGULATING WATER-SALT METABOLISM IN THE LIGHT OF THE THEORY OF FUNCTIONAL SYSTEMS

*A.I. Gozhenko, M.S. Zhigalina-Grytsenyuk*

**Abstract.** An irritation of the taste receptors is the initial stage of urgent and specific reactions of the vegetative nervous system (VNS) responsible for a stabilization of water-salt homeostasis. A substantiation of the physiological adequacy of regulations of water-salt metabolism from the functional systems has been carried out.

**Key words:** water-salt homeostasis, functional system, taste buds, autonomic nervous system.

Ukrainian Scientific-Research Institute of Transport Medicine (Odessa, Ukraine)

Рецензент – проф. І.І. Заморський

Buk. Med. Herald. – 2012. – Vol. 16, № 3 (63), part 2. – P. 80-83

Надійшла до редакції 14.08.2012 року

© А.І. Гоженко, М.С. Жигалина-Гриценюк, 2012

УДК 616.61-036.12-085.272.4-06:611.018.74

*А.І. Гоженко<sup>1</sup>, О.Б. Сусла<sup>2</sup>, О.Л. Сидоренко<sup>2</sup>*

## ВПЛИВ КОМБІНАЦІЇ АРГІНІНУ ГЛУТАМАТУ І МЕЛЬДОНІУ НА ХРОНІЧНЕ ЗАПАЛЕННЯ ТА ФУНКЦІЮ ЕНДОТЕЛІУ У ХВОРИХ ІЗ КАЛЬЦИФІКАЦІЄЮ КЛАПАНІВ СЕРЦЯ НА ДОДІАЛІЗНОМУ ЕТАПІ ХРОНІЧНОЇ ХВОРОБИ НИРОК

<sup>1</sup>Державне підприємство “Український науково-дослідний інститут медицини транспорту МОЗ України”, м. Одеса

<sup>2</sup>Тернопільський державний медичний університет імені І.Я. Горбачевського, м. Тернопіль, Україна

**Резюме.** У статті наведені дані динамічних досліджень показників структурно-функціонального стану ендотелію та маркерів запалення у додіалізних хворих із кальцифікацією клапанів серця на тлі базового лікування з включенням донатора оксиду азоту аргініну глутамату та кардіологічного препарату з антиоксидантними властивостями мельдонію. Показано, що 12-місячна комплексна терапія хворих із клапанною кальцифікацією порівняно з хворими, які отримували стандартне лікування, ефективніше знижує прояви хронічного запалення, зменшує ступінь пошкодження ендоте-

лію, покращує вазорегулювальну функцію ендотелію та посилює продукцію оксиду азоту. Зроблено висновок про доцільність поєднаного застосування аргініну глутамату і мельдонію в комплексному лікуванні хворих із кальцифікацією клапанів серця на додіалізному етапі хронічної хвороби нирок.

**Ключові слова:** додіалізна хронічна хвороба нирок, кальцифікація клапанів серця, запалення, дисфункція ендотелію, аргініну глутамат, мельдоній.

© А.І. Гоженко, О.Б. Сусла, О.Л. Сидоренко, 2012

**Вступ.** На сучасному етапі проблема терапевтичної стратегії кальцифікації клапанів серця (ККС) як механізму надвисокої частоти серцево-судинних подій у хворих на хронічну хворобу нирок (ХХН) далека від свого задовільного вирішення. Разом з тим, за останні роки відбувся істотний прогрес у розумінні механізмів впливу на процеси кардіоваскулярної кальцифікації за хронічної дисфункції нирок [7], проте успіхи науковців здебільшого стосуються корекції порушень мінерального метаболізму, що є недостатнім, особливо, на додіалізованому етапі ХХН; застосування рекомендованих засобів містять певні обмеження (кальциміметики) та не завжди є доступним. Враховуючи те, що одними з основних факторів ризику судинної кальцифікації є запалення та оксидативний стрес (ОС) [9], а ендотелію, ендотеліальній дисфункції, зокрема дефекту в системі оксиду азоту (NO), відводиться першочергова роль у пошкодженні клапанів серця [1, 6], накопичені експериментальні [10] та клінічні [5] дані, які вказують на виправданість цих умов пошуку нових патогенетичних підходів до профілактики та лікування ККС у хворих із додіалізованою ХХН.

**Мета дослідження.** Дослідити ефективність комбінованого застосування донатора NO аргініну глутамату та кардіологічного препарату з антиоксидантними властивостями мельдонію на активність хронічного запалення та функцію ендотелію у динаміці комплексного лікування хворих із клапанною кальцифікацією на додіалізованому етапі ХХН.

**Матеріал і методи.** В основу клінічних досліджень лягли спостереження та лікування 40 (чоловіки/жінки, 18/22; вік –  $57,7 \pm 9,0$  років) хворих на ХХН I-IV стадій, які перебували на стаціонарному/амбулаторному лікуванні в Тернопільській університетській лікарні. Дослідження відкрите, паралельне, поздовжнє (проспективне). Пацієнтів із хронічним пієлонефритом було 45,0 %, із хронічним гломерулонефритом – 22,5 %, із діабетичною нефропатією – 25,0 %, із полікістозом нирок – 2,5 %, із гіпертонічною хворобою – 2,5 %, з іншими захворюваннями – 2,5 %. Швидкість клубочкової фільтрації (ШКФ), визначена за формулою MDRD, становила ( $45,8 \pm 20,7$ ) мл/хв на  $1,73 \text{ м}^2$ . Хворі на ХХН I стадії становили 2,5 %, II стадії – 32,5 %, III стадії – 40,0 %, IV стадії – 25,0 %.

Основними критеріями включення у дослідження були: наявність ХХН I-IV стадій, поєднаної з ККС I-II ступеня, вік 19-74 роки, наявність інформованої згоди хворого, здатність до адекватної співпраці в процесі дослідження, відсутність відомої гіперчутливості до компонентів, що входять до складу препаратів. Критеріями виключення із дослідження вважалися: наявність ХХН V стадії, наявність ККС III-IV ступеня, наявність хронічної серцевої недостатності (III-IV функціонального класу за NYNA), наявність хронічної ревматичної хвороби серця чи ревматизму в ана-

мнезі, інфаркт міокарда та гостре порушення мозкового кровообігу в анамнезі, гостре порушення ритму, тромбоз судин, онкологічні захворювання, патологія щитоподібної залози, нефротичний синдром, застосування інших препаратів метаболічної дії, обтяжений алергологічний анамнез, відмова хворого.

При проведенні клінічно-діагностичних та лікувальних заходів спиралися на протоколи діагностики та лікування, затверджені наказом МОЗ України від 12.12.2004 р. № 593, наказом МОЗ України від 03.07.2006 р. № 436, на рекомендації Європейського товариства нефрологів з діагностики та лікування ХХН.

Усіх пацієнтів розподілили на дві групи. Критерієм, за яким відбувався розподіл, було включення досліджуваних препаратів до комплексного лікування. Базова терапія у всіх групах хворих полягала у призначенні нефропротектора еналаприлу (інгібітор ангіотензин-перетворювального ферменту, АПФ) у дозі 10-40 мг/добу у два прийоми. При недостатньому гіпотензивному ефекті додатково призначали амлодипін (блокатор кальцієвих каналів) у дозі 5-10 мг/добу в 1 прийом. Корекція мінеральних і кісткових порушень у досліджуваних групах пацієнтів проводилась згідно з директивами KDOQI (2003) та практичними рекомендаціями KDIGO (2009). Зокрема, для лікування вторинного гіперпаратиреозу застосовували альфакальцидол (активний метаболіт вітаміну D) у дозі 0,25 мкг/добу через день до досягнення цільового рівня паратиреоїдного гормону.

Перша (основна) група (n=20) додатково до стандартної терапії отримувала аргініну глутамат (Глутаргін, ТОВ “Фармацевтична компанія “Здоров’я”, Україна) та мельдоній (Мілдронат, АТ “Гріндекс”, Латвія). Препарати призначали наступним чином:

- «Глутаргін» у дозі 4 г/добу 10-12 днів шляхом внутрішньовенного уведення 10 мл 40 % розчину у 200 мл 0,9 % розчину натрію хлориду, у подальшому внутрішньо у дозі 3 г/добу шляхом перорального застосування таблетованої форми аргініну глутамату – по 2 таблетки (0,75 г) 2 рази на день (до 2 міс.);
- «Мілдронат» у дозі 0,5 г/добу 10-12 днів шляхом внутрішньовенного уведення 5 мл 10,0 % розчину, у подальшому внутрішньо у дозі 0,5 г/добу шляхом перорального застосування капсул мельдонію – по 1 таблетці (0,25 г) 2 рази на день (до 2 міс.).

Комплексне лікування проводили курсами по 2 місяці з перервою на 2 місяці, упродовж якого пацієнти отримували базову терапію. Друга (порівняння) група (n=20) отримувала лише стандартну терапію.

Хворі обох груп були репрезентативні за демографічними, гендерними показниками, стадіями хронічної хвороби нирок, наявністю цукрового діабету, ШКФ, тривалістю ниркової недо-

статності, медикаментозною терапією, клінічними та лабораторними показниками.

Тривалість спостереження в обох групах дослідження становила 12 місяців. Поглиблений клінічно-лабораторний моніторинг пацієнтів проводили тричі: до лікування, через 6 місяців лікування, через 12 місяців лікування. Термін дослідження є достатнім для оцінки ефективності.

Необхідно зазначити, що первинно до групи лікування включено по 21 хворому. За період спостереження вибуло двоє хворих – по одному з кожної групи (розпочали гемодіалізне лікування). Тому, в роботі враховувалися лише результати, отримані від хворих, які повністю пройшли усі етапи клінічного дослідження. У процесі спостереження не було конфліктів та непорозумінь або відмови хворого від подальшої участі в лікуванні.

Кальцифікацію мітрального, аортального клапанів (1-4), наявність клапанних дисфункцій, морфометричні та функціональні параметри серця вивчали шляхом виконання доплер-ехокардіографічного дослідження на ультразвуковій системі HDI-1500 (США) за допомогою секторального механічного датчика з частотою 3,5 МГц згідно з рекомендаціями Американського ехокардіографічного товариства [8].

Інтенсивність запального процесу оцінювали за вмістом у сироватці крові фібриногену (ФГ), який досліджували гравіметричним методом за Р.А. Рутберг (Балуда В.П. и соавт., 1980), кількістю циркулюючих імунних комплексів (ЦІК), які вивчали шляхом преципітації комплексів антиген-антитіло розчином поліетиленгліколю-6000 (Гриневич Ю.А., Алферов А.М., 1981) та концентрацією С-реактивного білка (СРБ). Останній визначали імунотурбідиметричним методом на автоматизованому комп'ютеризованому хімічному аналізаторі "Integra 400 Plus Roche" (Швейцарія).

Продукцію NO в організмі оцінювали за вмістом його стабільного метаболіту – нітриту ( $\text{NO}_2^-$ ), який визначали в безбілкових аліквотах плазми крові спектрофотометричним методом Гріна з використанням реактиву Гріса (Green L.S. et al., 1982). Кількість циркулюючих ендотеліальних клітин (ЦЕК) плазми крові хворих вивчали за методикою, що ґрунтується на ізоляції клітин ендотелію разом із тромбоцитами з подальшим осадженням кров'яних пластинок за допомогою АДФ (Hladovec J. et al., 1978). Вміст десквамованих ендотеліоцитів підраховували в двох сітках камери Горяєва люмінесцентно-мікроскопічним методом [4], результат перемножували на  $10^4/\text{л}$ . Судинорухову функцію плечової артерії (ПА) визначали шляхом дуплексного ультразвукового сканування за даними проби з реактивною гіперемією (РГ) (ендотелійзалежна вазодилатація – ЕЗВД) на ультразвуковому сканері "ACUSON SEQUOIA" (США) з використанням датчика 7,5 МГц (Celermajer D.S. et al., 1992). Нормою вважався приріст діаметра ПА на 10 % і більше. За менших значень дилатації, за наявності вазоконстрикції або відсутності динаміки показників

ЕЗВД розцінювали як патологічну реакцію. Визначали також чутливість ПА до напруження зсуву (К), тобто здатність останньої до вазодилатації (Иванова О.В. и соавт., 1998). Чим більше значення К, тим краща регуляція тонуусу артерії залежно від зміни стимулу.

Дослідження виконані із дотриманням положень Конвенції Ради Європи про права людини та біомедицину і рекомендацій Комітету з біоетики при Президії НАМН України.

Для статистичного аналізу даних використовували пакет прикладних програм STATISTICA (StatSoft, USA, v6.0). Застосовували методи непараметричної статистики – метод Фрідмана для порівняння залежних показників у трьох групах, критерій Вілкоксона для порівняння залежних показників у двох групах, U-критерій Манна-Уїтні для порівняння незалежних показників у двох групах,  $\chi^2$ -критерій Пірсона для порівняння частотних величин. Статистично значимими вважали відмінності при  $p < 0,05$ . При описуванні кількісних ознак було наведено середні значення та їх стандартні відхилення ( $M \pm SD$ ), якісних – відсотки (%).

#### Результати дослідження та їх обговорення.

Результати порівняльної оцінки ефективності лікування щодо динаміки показників структурно-функціонального стану ендотелію у досліджуваних групах хворих наведено в таблиці. Вміст  $\text{NO}_2^-$  у пацієнтів, яким до стандартного лікування включено комбінацію аргініну глутамату та мелдонію, інтенсивно зростав, а кількість ЦЕК знижувалася впродовж усього періоду спостереження, водночас у пацієнтів, які отримували стандартну терапію, динаміка зазначених параметрів була менш вираженою. Так, через 6 місяців терапії, вміст  $\text{NO}_2^-$  у хворих основної групи зростав на 40,7 % ( $Z=3,549$ ,  $p < 0,001$ ), а в пацієнтів групи порівняння – на 17,3 % ( $Z=2,746$ ,  $p=0,006$ ), причому на 2-му етапі дослідження рівень  $\text{NO}_2^-$  1-ї групи продовжував збільшуватися ( $Z=3,059$ ,  $p=0,002$ ), а у хворих 2-ї групи спостерігалася лише тенденція до збільшення ( $Z=1,836$ ,  $p=0,066$ ) рівня  $\text{NO}_2^-$ . Через 12 місяців лікування показник ЦЕК у хворих, які отримували комплексне лікування, становив 58,2 % ( $Z=3,920$ ,  $p < 0,001$ ) від вихідного рівня, аналогічний параметр хворих, які знаходилися на стандартній терапії, – лише 80,6 % ( $Z=3,408$ ,  $p < 0,001$ ) відповідно. На 2-му та 3-му етапах дослідження показники  $\text{NO}_2^-$  і ЦЕК основної групи та групи порівняння значимо відрізнялись (таблиця).

Проведення тесту Целермайера-Соренсона в динаміці лікування визначило суттєве покращення вазорегулюючої функції ендотелію в обох групах хворих, проте більшою мірою у хворих основної групи. Так, через 12 місяців дослідження ЕЗВД у пацієнтів 1-ї групи збільшилася на 111,3 % ( $Z=3,258$ ,  $p=0,001$ ), у пацієнтів 2-ї групи – на 56,5 % ( $Z=2,438$ ,  $p=0,015$ ), причому в зазначений термін спостереження показник ЕЗВД основної групи порівняно з групою порівняння був значи-

мо ( $Z=2,057$ ,  $p=0,040$ ) в 1,34 раза вищим (таблиця). Характерним було те, що вже через 6 місяців лікування в пацієнтів, які на тлі базової терапії приймали комбінацію аргініну глутамату та мельдонію, спостерігалось зростання лінійної швидкості кровотоку під час фази РГ, а у хворих, які отримували стандартну терапію, визначалась лише тенденція до збільшення кровотоку. Максимальна швидкість кровотоку в пацієнтів 1-ї групи до лікування складала  $169,8 \pm 36,2$  см/с, після 6-місячного лікування –  $175,2 \pm 37,5$  см/с ( $Z=2,366$ ,  $p=0,018$ ), у пацієнтів 2-ї групи –  $157,6 \pm 43,0$  і  $159,1 \pm 41,9$  см/с ( $Z=1,782$ ,  $p=0,075$ ) відповідно. Варто відзначити, що, починаючи з 2-го етапу дослідження, у пацієнтів обох груп не реєструвались вазоконстрикторні та вадилаторні реакції судинного ендотелію під час проби з РГ; через 12 місяців лікування у хворих основної групи частота виникнення адекватної вазодилатації ПА була вищою ( $\chi^2=2,98$ ,  $p=0,085$ ) порівняно з такою у пацієнтів групи порівняння і складала в 1-й і 2-й групах 45,0 і 15,0 % відповідно. Показник К у пацієнтів основної групи порівняно з групою порівняння у 2-й і 3-й термін спостереження був значимо ( $Z=2,138$ ,  $p=0,033$ ) в 1,40 і ( $Z=2,029$ ,  $p=0,042$ ) в 1,40 раза вищим відповідно; зростання зазначеного параметра в пацієнтів, які отримували стандартну терапію, на відміну від хворих, які перебували на комплексній терапії, відбувалось без певної закономірності, що підтверджується результатом тесту Фрідмана (таблиця).

Подібна динаміка відстежувалась і при аналізі маркерів запалення в додіалізних хворих із ККС у процесі лікування. Так, концентрація СРБ у пацієнтів основної групи до лікування складала  $11,13 \pm 9,90$  мг/л, групи порівняння –  $12,22 \pm 9,07$  мг/л, після 12-місячного лікування –  $5,51 \pm 3,69$  і  $9,50 \pm 5,46$  мг/л, що у 2,02 ( $Z=3,920$ ,  $p<0,001$ ) та у 1,29 ( $Z=2,353$ ,  $p=0,018$ ) раза менше відповідно. Вміст ФГ у пацієнтів 1-ї групи до лікування складав  $5,73 \pm 1,47$  г/л, 2-ї групи –  $5,88 \pm 2,11$  г/л, через 12 місяців лікування –  $4,05 \pm 1,22$  і  $4,87 \pm 1,10$  г/л, що на 29,3 % ( $Z=3,465$ ,  $p<0,001$ ) і 17,2 % ( $Z=2,900$ ,  $p=0,004$ ) менше відповідно. Динаміка ЦІК у досліджуваних групах хворих мала аналогічну спрямованість. Кількість ЦІК у пацієнтів основної групи до лікування складала  $251,5 \pm 107,9$  ум.од., групи порівняння –  $227,7 \pm 66,1$  ум.од., після 12-місячного лікування –  $134,3 \pm 40,4$  і  $176,9 \pm 44,5$  ум.од., що у 1,87 ( $Z=3,724$ ,  $p<0,001$ ) та у 1,29 ( $Z=3,464$ ,  $p<0,001$ ) раза менше відповідно. Варто відзначити, що у 2-й і 3-й терміни спостереження показники СРБ ( $Z=2,533$ ,  $p=0,011$ ), ФГ ( $Z=2,130$ ,  $p=0,033$ ), ЦІК ( $Z=2,777$ ,  $p=0,005$ ) групи порівняння були вищими аналогічних параметрів основної групи.

Очевидно, що позитивний ефект комплексного лікування додіалізних хворих із клапанною кальцифікацією зумовлений патогенетичним впливом аргініну глутамату та мельдонію на процеси хронічного запалення та структурно-функціональний стан ендотелію. Крім гемодина-

мічних ефектів [2], мельдоній справляє позитивний вплив на процеси вільнорадикального окиснення ліпідів, посилює потужність антиоксидантної системи. Імовірно, зниження проявів ОС призводить до зменшення ступеня деструкції ендотелію, що в нашому дослідженні підтверджується більш значним зниженням десквамованих ендотеліоцитів у пацієнтів із ККС, які на тлі базової терапії приймали мельдоній і аргініну глутамат, порівняно з хворими, які отримували стандартну терапію. Можливо, вплив донатора NO на активність запалення за ХХН і клапанної кальцифікації реалізується через зниження активності ядерного фактора транскрипції каппа В (NF-kB), який, згідно з останніми даними [10], є одним з важливих механізмів кальцифікації. Поєднане застосування аргініну глутамату та мельдонію сприяє кращому відновленню вазомоторної функції ендотелію у пацієнтів основної групи відносно хворих групи порівняння шляхом балансувального впливу на взаємовідношення судинозвужувальних та судинорозширювальних механізмів ендотелію, зокрема через посилення продукції NO. Механізм дії аргініну глутамату як препарату нового класу ендотеліопротекторів, головним чином, полягає в постачанні субстрату для ендотелію; стимуляція вже виснаженого ендотелію інгібіторами АПФ у хворих, які знаходились на стандартному лікуванні, не дозволяє досягнути бажаного синтезу базального NO чи підвищення К. Більш виражене зростання швидкісних характеристик за проведення проби з РГ у пацієнтів основної групи порівняно з групою порівняння свідчить про позитивний вплив комбінованої терапії на процеси репаративної регенерації ендотелію, які, найімовірніше, призводять до зміни співвідношення вазоактивних речовин на користь вазодилаторів [3].

#### Висновок

Включення до комплексної 12-місячної терапії комбінації аргініну глутамату та мельдонію у хворих із клапанною кальцифікацією на додіалізованому етапі хронічної хвороби нирок забезпечує більш виражене зниження маркерів активності хронічного запалення (С-реактивного білку, фібриногену, циркулюючих імунних комплексів), збільшення вмісту  $\text{NO}_2^-$ , підвищення К, зменшення кількості циркулюючих ендотеліальних клітин, сприяє кращій вазорегулюючій функції ендотелію порівняно з хворими, які в динаміці лікування не застосовували донатора NO та кардіологічного препарату.

**Перспективи подальших досліджень.** Вивчення ефективності поєданого застосування аргініну глутамату та мельдонію в корекції ОС у комплексному лікуванні додіалізних хворих із клапанною кальцифікацією.

#### Література

1. Коваленко В.Н. Приобретенный аортальный стеноз: вопросы этиологии и патогенеза / В.Н. Коваленко, Е.Г. Несукай, Е.Ю. Титов // Укр. кардіол. ж. – 2010. – № 1. – С. 96-103.

Таблиця

## Показники структури та функції ендотелію у додіалізних хворих із кальцифікацією клапанів серця в динаміці лікування, М±SD

Група хворих	Показник	Період дослідження			Friedman ANOVA
		до лікування	через 6 місяців лікування	через 12 місяців лікування	
Основна (n=20)	NO <sub>2</sub> <sup>-</sup> , ммоль/л	0,054±0,015	0,076±0,016***	0,080±0,015***##	<0,001
Порівняння (n=20)	NO <sub>2</sub> <sup>-</sup> , ммоль/л	0,052±0,017	0,061±0,013**	0,062±0,014**	<0,001
р		0,625	0,007	0,002	
Основна (n=20)	ЦЕК, x10 <sup>4</sup> /л	11,00±2,96	7,85±2,35***	6,40±2,26***##	<0,001
Порівняння (n=20)	ЦЕК, x10 <sup>4</sup> /л	11,35±2,34	10,10±2,29**	9,15±2,06***##	<0,001
р		0,614	0,007	<0,001	
Основна (n=20)	ЕЗВД, %	4,71±4,89	8,27±3,19**	9,95±3,34***##	<0,001
Порівняння (n=20)	ЕЗВД, %	4,76±4,16	6,45±2,36*	7,45±3,15*	0,008
р		0,829	0,032	0,040	
Основна (n=20)	К, ум.од.	0,039±0,049	0,063±0,030*	0,074±0,037***##	0,006
Порівняння (n=20)	К, ум.од.	0,034±0,045	0,045±0,033	0,053±0,037*	0,291
р		0,829	0,033	0,042	

Примітка. \* – p<0,05, \*\* – p<0,01, \*\*\* – p<0,001 – зміни значимі порівняно з показниками до лікування; # – p<0,05, ## – p<0,01 – зміни значимі порівняно з даними попереднього терміну дослідження; р – значимість відмінностей за досліджуваним показником основної групи та групи порівняння в термін дослідження

- Курята Л.В. Применение метаболической терапии как базового компонента в лечении ишемической болезни сердца при сформированшемся гемодинамически незначимом стенозе отверстия аорты на фоне хронической сердечной недостаточности / Л.В. Курята, И.Л. Караванская, Ю.С. Кушнир // Лікар. справа. – 2011. – № 7-8. – С. 51-58.
- Лишневская В.Ю. Влияние карведилола на морфофункциональное состояние миокарда и гемореологические показатели у пациентов старшего возраста с сердечной недостаточностью, перенесших инфаркт миокарда / В.Ю. Лишневская, Н.Н. Коберник // Кровообіг і гемостаз. – 2009. – № 1-2. – С. 88-93.
- Пат. 57841 Україна, А61В 10/00. Спосіб визначення вмісту циркулюючих ендотеліальних клітин у плазмі крові / Сусла О.Б., Мисула І.Р.; заявник і патентовласник Державний вищий навчальний заклад Тернопільський державний медичний університет імені І.Я. Горбачевського. – № у 2010 11243; заявл. 20.09.2010; опубл. 10.03.2011, Бюл. № 5.
- Сусла О.Б. Кальцифікація клапанів серця у хворих на додіалізованому етапі хронічної хвороби нирок / О.Б. Сусла // Укр. ж. клін. та лаб. мед. – 2012. – Т. 7, № 1. – С. 204-209.
- Сусла О.Б. Структурно-функціональні зміни ендотелію і кальциноз серцевих клапанів у пацієнтів із хронічною хворобою нирок до проведення діалізу / О.Б. Сусла, І.Р. Мисула, А.І. Гоженко // Кровообіг та гемостаз. – 2011. – № 3-4. – С. 64-68.
- Charles O'Nelli W. Recent progress in the treatment of vascular calcification / W. Charles O'Nelli, Koba A. Lomashvili // Kidney Int. – 2010. – Vol. 78, № 12. – P. 1232-1239.
- Echocardiographic assessment of valve stenosis: EAE/ASE recommendations for clinical practice / H. Baumgartner, J. Hung, J. Bermejo [et al.] // J. Am. Soc. Echocardiogr. – 2009. – Vol. 22, № 1. – P. 1-23.
- Kendrick J. The role of phosphorus in the development and progression of vascular calcification / J. Kendrick, M. Chonchol // Am. J. Kidney Dis. – 2011. – Vol. 58, № 5. – P. 826-834.
- Mitochondrial reactive oxygen species promote p65 nuclear translocation mediating high-phosphate-induced vascular calcification in vivo and in vitro / M.-M. Zhao, M.-J. Xu, Y. Cai [et al.] // Kidney Int. – 2011. – Vol. 79, № 10. – P. 1071-1079.

**ВПЛИЯНИЕ КОМБИНАЦИИ АРГИНИНА ГЛУТАМАТА И МЕЛЬДОНИЯ НА ХРОНИЧЕСКОЕ ВОСПАЛЕНИЕ И ФУНКЦИЮ ЭНДОТЕЛИЯ У БОЛЬНЫХ С КАЛЬЦИФИКАЦИЕЙ КЛАПАНОВ СЕРДЦА НА ДОДИАЛИЗНОМ ЭТАПЕ ХРОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ ПОЧЕК***А.И. Гоженко, А.Б. Сусла, О.Л. Сидоренко*

**Резюме.** В статье приведены данные динамических исследований показателей структурно-функционального состояния эндотелия и маркеров воспаления у додиализных больных с кальцификацией клапанов сердца на фоне базисного лечения с включением донатора оксида азота аргинина глутамата и кардиологического препарата с антиоксидантными свойствами мeldonия. Показано, что 12-месячная комплексная терапия больных с клапанной кальцификацией в сравнении с больными, получающими стандартное лечение, более эффективно понижает проявления хронического воспаления, уменьшает степень повреждения эндотелия, улучшает вазорегулирующую функцию эндотелия и усиливает продукцию оксида азота. Сделан вывод о целесообразности сочетанного применения аргинина глутамата и мeldonия в комплексном лечении больных с кальцификацией клапанов сердца на додиализном этапе хронической болезни почек.

**Ключевые слова:** додиализная хроническая болезнь почек, кальцификация клапанов сердца, воспаление, дисфункция эндотелия, аргинина глутамат, мeldonий.

**THE EFFECT OF ARGININE GLUTAMATE AND MELDONIUM COMBINATION ON CHRONIC INFLAMMATION AND THE ENDOTHELIAL FUNCTION IN PATIENTS WITH CARDIAC VALVE CALCIFICATION ON THE PREDIALYSIS STAGE OF CHRONIC KIDNEY DISEASE***A.I. Gozhenko, O.B. Susla, O.L. Sydorenko*

**Abstract.** The paper presents the data of dynamic studies of the parameters of the structural-functional condition and inflammatory markers in predialysis patients with cardiac valve calcification against a background of basic treatment with the inclusion of nitrogen donor arginine glutamate and cardiological medicine with antioxidant properties – meldonium. It has been shown, that 12-month multimodality therapy of patients with valve calcification reduces the manifestations of chronic inflammation more effectively, diminishes the degree of endothelial damage, improves the vasoregulatory function of the endothelium and intensifies nitric oxide production as compared with patients who underwent standard treatment. A conclusion has been arrived at as to the expediency of a combined use of arginine glutamate and meldonium in the holiatriy of patients with cardiac valve calcification on the predialysis stage of chronic kidney disease.

**Key words:** predialysis chronic kidney disease, cardiac valve calcification, inflammation, endothelial dysfunction, arginine glutamate, meldonium.

State Enterprise “Ukrainian Scientific-Research Institute of Transport Medicine of MPH of Ukraine” (Odesa)  
I.Ya. Horbachevskiy State Medical University (Ternopil, Ukraine)

Рецензент – проф. Л.О. Зуб

Buk. Med. Herald. – 2012. – Vol. 16, № 3 (63), part 2. – P. 83-88

Надійшла до редакції 13.08.2012 року

---

© А.И. Гоженко, О.Б. Сусла, О.Л. Сидоренко, 2012

УДК 612.46

*А.И. Горанский<sup>1</sup>, И.А. Виноградова<sup>2</sup>***ИЗМЕНЕНИЯ ОСМО- И ИОНОРЕГУЛИРУЮЩЕЙ ФУНКЦИЙ ПОЧЕК У КРЫС С РАЗЛИЧНЫМ ФУНКЦИОНАЛЬНЫМ СОСТОЯНИЕМ ЭПИФИЗА**

<sup>1</sup>Карельская государственная педагогическая академия,

<sup>2</sup>Петрозаводский государственный университет, Россия

---

**Резюме.** Содержание молодых самцов крыс в постоянном или естественном освещении Карелии («Белые ночи») в течение четырех месяцев приводит к однонаправленным нарушениям функций почек. Изменение фотопериода в сторону увеличения световой фазы не оказывает прямого влияния на почки, но приводит к гипофункции эпифиза, что отражается на гор-

мональной регуляции гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы и является причиной выявленных нарушений.

**Ключевые слова:** постоянное освещение, естественное освещение, осморегулирующая функция, ионорегулирующая функция почек, эпифиз.

---

© А.И. Горанский, И.А. Виноградова, 2012