

© А.И.Гоженко, С.И.Доломатов, Л.П.Зубкова, Ю.В.Зубкова, Е.А.Доломатова, 2004
УДК [611.61-053.2:577.391]:547.461.4

*А.И. Гоженко, С.И. Доломатов, Л.П. Зубкова, Ю.В.Зубкова,
Е.А. Доломатова*

ВЛИЯНИЕ ПРИЕМА ЯНТАРНОЙ КИСЛОТЫ НА ФУНКЦИОНАЛЬНОЕ СОСТОЯНИЕ ПОЧЕК У ДЕТЕЙ, ПОДВЕРГШИХСЯ ХРОНИЧЕСКОМУ ВОЗДЕЙСТВИЮ ИОНИЗИРУЮЩИХ ИЗЛУЧЕНИЙ

A.I. Gozhenko, S.I. Dolomatov, L.P. Zubkova, Yu.V. Zubkova, E.A. Dolomatova

EFFECTS OF SUCCINIC ACID ON KIDNEY FUNCTION IN CHILDREN EXPOSED TO CHRONIC IONIZING RADIATION

Клиника общей и клинической патофизиологии Одесского государственного медицинского университета, Украина

РЕФЕРАТ

ЦЕЛЬЮ ИССЛЕДОВАНИЯ было исследование эффективности использования янтарной кислоты в комплексной санитарно-курортной реабилитации на состояние ренальных механизмов регуляции водно-солевого обмена по результатам функциональных проб почек детей, проживающих в условиях хронического воздействия ионизирующих излучений. **ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ.** Обследовано 15 детей в возрасте от 8 до 14 лет, проживающих на территории украинского Полесья в условиях неблагоприятной радиационной обстановки. В качестве группы сравнения были практически здоровые школьники города Одесса, проходившие плановый курс оздоровительной реабилитации. **РЕЗУЛЬТАТЫ.** Через 14 суток после приема сукцината сохраняется тенденция к снижению объема индуцированного диуреза и повышению осмоляльности мочи на фоне незначительного уменьшения экскреции осмотически активных веществ. Экскреция белка достоверно уменьшается, в сравнении как с исходными значениями, так и с аналогичным показателем, полученным через 7 суток после приема янтарной кислоты. **ЗАКЛЮЧЕНИЕ.** У детей, проживающих в экологически неблагоприятных регионах, через 14 суток после приема сукцината, по данным исследования почечной экскреции минеральных веществ, можно сделать вывод о том, что наблюдается отчетливое улучшение состояния функции почек в условиях водно-солевой нагрузки.

Ключевые слова: почки, дети, ионизирующие излучения, янтарная кислота.

ABSTRACT

THE AIM of the work was to investigate effects of using succinic acid in the complex sanatorium-resort rehabilitation on the state of renal mechanisms of regulation of water-salt metabolism according to the results of functional probes of the kidneys of children living under conditions of chronic exposure to ionizing radiation. **PATIENTS AND METHODS.** The investigation included examination of 15 children aged from 8 to 14 years living on the territory of Ukrainian Polesie under conditions of unfavorable radiation situation. The group of comparison consisted of practically healthy schoolchildren of the city of Odessa undergoing the planned course of health-improvement rehabilitation. **RESULTS.** Within 14 days after taking succinate the tendency to reduction of the induced diuresis volume and increased osmolality of urine retained against the background of inconsiderably less excretion of osmotically active substances. The excretion of protein reliably reduced as compared both with the initial values and with the analogous index obtained in 7 days after taking the succinic acid. **CONCLUSION.** The children living in ecologically unfavorable regions in 14 days after taking succinate demonstrated considerably better state of the kidney functions under condition of the water-salt load that can be concluded on the basis of the data of the investigation of renal excretion of mineral substances.

Key words: kidneys, children, ionizing radiation, succinic acid.

ВВЕДЕНИЕ

В литературе имеются немногочисленные сведения о том, что в условиях воздействия ионизирующих излучений на организм человека регистрируются существенные изменения функционального состояния почек – ведущего эфферентного звена регуляции водно-солевого обмена [1,2]. Показано также, что степень нарушения минерального обмена в значительной мере обусловлена тяжестью патологического процесса почечной локализации [3]. Установлено, что в условиях воздействия ионизирующего излучения также наблю-

даются изменения в процессах минерализации костной ткани и зубо-челюстной системы [4,5]. Ранее полученные нами экспериментальные данные свидетельствуют о том, что коррекция функционального состояния почечной паренхимы животных с токсической нефропатией такими субстратами энергетического обмена, как сукцинат, оказывает благоприятное воздействие на состояние системных показателей водно-солевого обмена [6]. В настоящее время препараты янтарной кислоты широко используются в качестве пищевых добавок, тем более что они не обладают

Таблица 1

**Показатели функции почек и минерального обмена у детей черновыльской группы
в условиях водно-солевой нагрузки ($\bar{X} \pm m$)**

Показатели	Контрольная группа, n=17	Черновыльская группа, n=15
Диурез, мл/час	98±14	78±11
Осмоляльность мочи, мосм/кг H ₂ O	574±73	378±29, p<0,05
Экскреция осмотически активных веществ, мосм/ч	43,7±4,9	28,6±2,3, p<0,05
Белок мочи, мг/л	23±5	27±4
Экскреция белка, мг/час	1,6±0,3	1,2±0,3
Креатинин мочи, ммоль/л	7,4±1,2	5,4±0,4
Экскреция креатинина, ммоль/ч	0,54±0,07	0,31±0,01, p<0,05
Нитриты мочи, мкмоль/л	15,5±3,2	6,8±0,7, p<0,01
Экскреция нитритов, мкмоль/ч	1,0±0,1	0,5±0,1, p<0,05
Кальций мочи, ммоль/л	1,68±0,40	2,18±0,33
Экскреция кальция, ммоль/ч	0,12±0,03	0,12±0,01
Фосфаты мочи, ммоль/л	8,1±1,8	5,2±0,5
Экскреция фосфатов, ммоль/л	0,48±0,07	0,36±0,01

Таблица 2

**Динамика показателей функции почек и минерального обмена у детей черновыльской
группы в условиях водно-солевой нагрузки до и после приема сукцината ($\bar{X} \pm m$)**

Показатели	До приема янтарной кисло- ты, n=15	Через 7 суток после приема янтарной кислоты, n=15	Через 14 суток по- сле приема янтарной кислоты, n=15
Диурез, мл/час	78±11	56±9	46±5
Осмоляльность мочи, мосмоль/кг	378±29	617±63, p<0,01	637±53, p<0,01
Экскреция осмотически активных веществ, мосм/ч	28,6±2,3	28,1±2,8	21,9±2,4
Белок мочи, мг/л	27±4	191±76, p<0,01	26±9
Экскреция белка, мг/ч	1,2±0,3	5,1±2,8, p<0,01	0,5±0,1
Креатинин мочи, ммоль/л	5,4±1,2	8,2±1,4	8,5±1,3
Экскреция креатинина, ммоль/ч	0,31±0,01	0,31±0,03	0,24±0,02
Нитриты мочи, мкмоль/л	6,8±0,7	15,9±2,1, p<0,01	23,6±2,8, p<0,01
Экскреция нитритов, мкмоль/ч	0,50±0,06	0,73±0,04, p<0,05	0,57±0,06
Кальций мочи, ммоль/л	2,18±0,33	1,88±0,63	1,95±0,29
Экскреция кальция, ммоль/ч	0,12±0,01	0,08±0,01	0,06±0,01, p<0,01
Фосфаты мочи, ммоль/л	5,2±0,5	9,6±1,4	6,9±0,9
Экскреция фосфатов, ммоль/ч	0,36±0,01	0,42±0,07	0,21±0,02, p<0,01

Примечание. n – число наблюдений, p – показатель достоверности отличий в сравнении с наблюдениями до приема янтарной кислоты.

побочными действиями и эффективны с целью коррекции обмена веществ. В то же время мало изучено действие препаратов сукцината на состояние механизмов регуляции водно-солевого обмена у лиц, находящихся в условиях хронического воздействия ионизирующего излучения. Целью представленной работы было исследование эффективности приема янтарной кислоты в комплексной санитарно-курортной реабилитации на состояние водно-солевого обмена по результатам функциональных проб почек детей, проживающих в условиях хронического воздействия ионизирующих излучений.

ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

Нами обследовано 15 детей в возрасте от 8 до 14 лет, проживающих на территории украинского Полесья в условиях неблагоприятной радиационной обстановки. Данная группа детей обследовалась 3 раза: до приема сукцината (производства ОАО «Киевский витаминный завод», Украина), на

7-е и 14-е сутки после приема сукцината по 25 мг/сутки. В качестве группы сравнения были 17 практически здоровых школьников города Одесса в возрасте 8–15 лет, проходивших курс санитарно-курортной реабилитации. Исследования минерального обмена проводились по следующей методике: утром натощак после опорожнения мочевого пузыря пациент выпивал 0,5% раствор хлорида натрия в объеме 0,5% от массы тела и находился в состоянии покоя в положении сидя в течение 60 мин. Затем, после сбора мочи и измерения объема диуреза, проводили анализ полученных образцов мочи. Измерялись следующие показатели: осмоляльность – криоскопическим методом на осмометре 3D3 (США), концентрация нитритов – фотометрическим методом на спектрофотометре СФ-46 (Россия) по реакции с реактивом Грисса; концентрация фосфатов – с использованием молибденового реактива на фотометре КФК-3 (Россия), концентрация кальция – на

Таблица 3

Динамика показателей стандартизированных величин экскреций веществ у детей черновыльской группы до и после приема сукцината ($\bar{X} \pm m$)

Показатели	До приема сукцината, n=15	Через 7 суток после приема янтарной кислоты, n=15	Через 14 суток после приема янтарной кислоты, n=15
Стандартизированная экскреция осмотически активных веществ, мосм/ммоль креатинина	96,9±7,7	102,1±11,5	101,4±10,1
Стандартизированная экскреция белка, мг/ммоль креатинина	2,9±0,6	40,4±25,8, p<0,01	2,9±0,6
Стандартизированная экскреция нитритов, мкмоль/ммоль креатинина	1,3±0,2	2,3±0,2, p<0,05	2,1±0,4
Стандартизированная экскреция кальция, ммоль/ммоль креатинина	0,37±0,08	0,27±0,02	0,28±0,04
Стандартизированная экскреция фосфатов, ммоль/ммоль креатинина	1,2±0,1	1,3±0,1	0,8±0,1

Примечание. n – число наблюдений, p – показатель достоверности отличий в сравнении с наблюдениями до приема янтарной кислоты.

спектрофотометре СФ-46 с использованием Арсеназо-III производства фирмы Bioson (ФРГ). Кроме того, определялась концентрация белка в реакции с сульфосалициловой кислотой и концентрация креатинина в реакции с пикриновой кислотой на КФК-3. По результатам водно-солевой нагрузки рассчитывали также величины экскреций определяемых веществ [7].

Статистический анализ полученных результатов проводили по общепринятой методике с использованием критерия Стьюдента.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Установлено, что у детей, подвергшихся хроническому воздействию ионизирующих излучений в сравнении с одесскими школьниками (табл. 1), на фоне незначительных отличий величины индуцированного диуреза имеет место снижение показателей осмоляльности мочи, экскреции осмотически активных веществ, креатинина и нитритов. Для оценки степени влияния пищевой добавки на функциональное состояние почек у детей, проведены функциональные пробы через 7 и 14 суток после начала приема янтарной кислоты. В табл. 2 представлены результаты исследований минерального обмена по результатам водно-солевой нагрузки через 7 и 14 суток после начала приема препарата янтарной кислоты. Через 7 суток после приема сукцината в условиях водно-солевой нагрузки отмечается снижение объема индуцированного диуреза (в среднем на 25%) и повышение осмоляльности мочи в 1,6 раза. При этом экскреция осмотически активных веществ остается на исходном уровне, а выделение белка заметно усиливается. Также выявлено повышение концентрации нитритов в моче и снижение экскреции кальция. Через 14 суток после приема сукцината сохраняется тенденция к снижению

объема индуцированного диуреза и повышению осмоляльности мочи, на фоне незначительного уменьшения экскреции осмотически активных веществ. Экскреция белка достоверно уменьшается как в сравнении с исходными значениями, так и с аналогичным показателем, полученным через 7 суток после приема янтарной кислоты. Кроме того, установлено, что через 14 суток после приема сукцината происходит существенное снижение экскреции кальция и фосфатов, а также увеличение концентрации нитритов в моче. Вместе с тем, помимо абсолютных значений величин экскреции исследуемых веществ, представляет интерес анализ стандартизированных показателей экскреций, учитывающий различия в массе тела и экскреции креатинина у пациентов. Такой подход позволяет более корректно оценивать функциональное состояние действующей паренхимы почек.

В табл. 3 приведены данные расчетов динамики показателей стандартизированных экскреций осмотически активных веществ, белка, нитритов, кальция и фосфатов у детей черновыльской группы на фоне приема янтарной кислоты. Установлено, что при отсутствии значимых изменений стандартизированной экскреции осмотически активных веществ на всем протяжении наблюдений через 7 суток после приема пищевой добавки отмечается усиление экскреции белка действующими нефронами, снижающееся после 14-дневного курса янтарной кислоты. Также через 7 суток после приема сукцината зарегистрировано снижение стандартизированной экскреции нитритов и кальция. При этом через 14 суток после начала приема сукцината показатель экскреции нитритов возвращается к исходным значениям, а экскреция фосфатов и кальция существенно ниже исходных величин.

ОБСУЖДЕНИЕ

Оценивая динамику показателей водно-солевого обмена у детей чернобыльской группы после 7-дневного приема янтарной кислоты, можно отметить, что на фоне некоторого снижения объема индуцированного диуреза имеет место положительная динамика увеличения осмоляльности мочи, что можно рассматривать как восстановление способности почки к формированию концентрированной мочи. Наряду с этим мы не отмечаем существенного увеличения экскреции осмотически активных веществ, что, с нашей точки зрения, указывает на достаточную эффективность канальцевой реабсорбции. В пользу нормализации концентрирующей способности почки также свидетельствует повышение концентрации креатинина в моче под влиянием приема сукцината, хотя при этом экскреция креатинина достоверно не изменяется. В качестве положительного эффекта приема сукцината также можно рассматривать двукратное увеличение концентрации нитритов в моче и тенденцию к увеличению их экскреции.

В литературе рассматривается роль оксида азота в почечной ауторегуляции в норме и при патологии [8,9]. Обнаруженное нами увеличение экскреции нитритов можно рассматривать, как свидетельство увеличения образования оксида азота, что сопровождается нормализацией микроциркуляции в почках, частным проявлением чего является увеличение клубочковой фильтрации. Наряду с этим следует отметить, что на данном временном отрезке приема сукцината в условиях водно-солевой нагрузки имеет место усиление протеинурии. Принимая во внимание, что канальцевая реабсорбция белков осуществляется преимущественно проксимальным отделом нефрона, можно предположить, что на канальцевом уровне наиболее уязвимой почечной структурой является проксимальный отдел. Поэтому в условиях водно-солевой нагрузки мы наблюдаем проявление почечных потерь, суть которых состоит в том, что канальцевая нагрузка вещества вследствие увеличения фильтрации, вероятно, превышает транспортные возможности систем канальцевой реабсорбции.

Через 14 суток после приема сукцината в группе чернобыльских детей усиливается положительная динамика показателей деятельности почек и регуляции минерального обмена: на фоне достоверного снижения объема индуцированного диуреза отмечено дальнейшее повышение осмоляльности мочи и снижении экскреции осмотически активных веществ. Концентрация креатинина в моче также повышается, а его экскреция существенно не меняется. По нашему мнению, важно отметить тот

факт, что через 14 суток после приема сукцината, в сравнении с исходными данными, происходит двукратное снижение экскреции белка. Вызывает интерес увеличение концентрации нитритов мочи, хотя их экскреция не претерпевает достоверных изменений. Показатели экскреций фосфатов и кальция, под влиянием 14-дневного курса сукцината, достоверно снижаются, что также можно рассматривать как признаки оптимизации минерального обмена путем увеличения задержки этих ионов в организме детей. Действительно, анализ экскреций веществ, стандартизированных по экскреции креатинина и массе тела, показал, что уже через 7 суток после начала приема сукцината происходит существенное снижение стандартизированной экскреции кальция, а также повышение стандартизированной экскреции белка и нитритов на фоне неизменной экскреции осмотически активных веществ. Таким образом, применение янтарной кислоты в комплексной санитарно-курортной реабилитации с целью коррекции минерального обмена в организме оказывает, судя по полученным данным, благоприятное действие. Основанием для такого заключения является положительная динамика осмоляльности мочи (закономерное повышение показателя на фоне приема препарата), снижение экскреции фосфатов и кальция. В то же время 14-дневный курс янтарной кислоты не оказывал существенного влияния на экскрецию креатинина. Согласно данным литературы, параметры водно-солевого гомеостаза внеклеточной жидкости в условиях экспериментальной нефропатии сохраняются в пределах, близких к физиологическим, даже при весьма значительных поражениях почечной паренхимы [6]. Показано, что фармакологические методы коррекции почечной недостаточности в эксперименте, не оказывая существенного влияния на интенсивность репаративных процессов почечной ткани, в целом способствуют нормализации ряда функций органа. С другой стороны, установлено, что активность сукцинатдегидрогеназы дистальных отделов нефрона прямо коррелирует с показателями концентрирующей способности почек млекопитающих [10]. Поэтому введение янтарной кислоты, возможно, индуцируя активность сукцинатдегидрогеназы, увеличивает концентрирующую способность почек.

Следовательно, можно предположить, что хроническое воздействие ионизирующего излучения вызывает у детей нарушение почечных процессов. При этом использование янтарной кислоты способствует нормализации ряда показателей минерального обмена, однако достичь полного восстановления функции почек – важнейшего эф-

ферентного звена регуляции водно-солевого обмена – не удастся. Возможно, такие события объясняются тем, что у детей имеют место глубокие, возможно даже органические нарушения функциональных свойств почечной паренхимы. Вследствие чего компенсаторные механизмы под влиянием сукцината обеспечивают лишь реализацию физиологических процессов исходя из имеющихся резервных возможностей ткани.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Сопоставляя динамику изменения параметров минерального обмена у детей черновильской группы через 14 суток после приема янтарной кислоты, по данным исследования деятельности почек, можно сделать вывод о том, что наблюдается отчетливое улучшение состояния функции почек в условиях водно-солевой нагрузки (восстановление концентрирующей способности почек, снижение экскреции белка, кальция и фосфатов).

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Сушкевич ГН, Цыб АФ, Ляско ЛИ. Патофизиологические подходы к анализу медицинских последствий ава-

рии на Чернобыльской АЭС. *Медицинская радиология* 1992; 9 (10):50-59

2. Доломатов СИ, Клыков ОВ, Гоженко АИ и др. Изменение функции почек при введении ^{131}I в организм крыс. *Радиационная биология, радиоэкология* 2002; 42 (3): 337-340

3. Современная нефрология: Пер.с англ., под ред. С.Клара, С.Г. Массри. Медицина, М. 1984

4. Бебешко ВР, Коровина ЛА, Ляшенко ЛА. Применение ИК-спектроскопии для диагностики изменений костных тканей и костного мозга. Тезисы докладов Украинской научно-практической конференции «Актуальные проблемы ликвидации медицинских последствий аварии на Чернобыльской АЭС», Киев, 21-23 апреля 1992 г. С.57

5. Модяев ВП. Нарушение обмена гликозаминогликанов при лучевом повреждении скелета. *Медицинская радиология* 1981; 26 (9): 41-43

6. Гоженко АИ. Энергетическое обеспечение основных почечных функций и процессов в норме и при повреждении почек: Дис... д-ра мед. наук.-Черновцы, 1987

7. Наточин ЮВ. *Физиология почки. Формулы и расчёты*. Наука, Л.1974

8. Freedman BI, Yu H, Anderson PJ et al. Genetic analysis of nitric oxide and endothelin in end-stage renal disease. *Nephrol Dial Transplant* 2000; 15 (11): 1974-1800

9. Ozen S, Usta Y, Sahin-Erdemli I. Association of nitric oxide production and apoptosis in a model of experimental nephropathy. *Nephrol Dial Transplant* 2001; 16 (1): 32-38

10. Длоуга Г, Кршчек И, Наточин Ю. *Онтогенез почки*. Наука, Л. 1981

Поступила в редакцию 22.08.2003 г.