

Ренопротекторная активность фумаратсодержащего инфузионного раствора при ишемии – реперфузии почки (экспериментальное исследование)

Renoprotective activity of fumarat-based solution for infusion during ischemia and reperfusion of the kidney (experimental study)

S. V. Popov, K. V. Sivak, R. G. Guseinov, M. B. Borisenko, O. N. Skryabin, P. K. Yablonsky, T. I. Vinogradova, M. M. Mirzabekov, M. M. Suleimanov, M. L. Vitovskaia, R. A. Shegoleva, N. V. Zabolotnikh

The arsenal of tools for pharmacologic protection of the kidney during the nephron-sparing surgery is very limited, which warrants the constant search for new pharmacological agents, which could provide antihypoxic, antiischemic and renoprotective effects. To understand the mechanism of ischemic kidney injury the blood level of the lipocalin-2 was studied in experiment among the other early markers outlining the early biochemical shifts in the blood as the reaction to the warm ischemia of various durations. "Konfumin" medium was although studied as the protective pharmacological agent during the warm ischemia of the kidney. The renoprotective action of this agent was confirmed. Perspectivity of this form of sodium fumarate was related to the high concentration of the active substance (15%), which helps to avoid the fluid overload of the circulation during the oliguria and anuria in some patients with complicated kidney cancer from one side, and to the absence of the additional transport vector to mitochondria (which is not necessary for fumarate) and to antimycotic activity, from the other side. This experiment showed that pharmacological protection of the kidney during the warm ischemia significantly decreases the risk of the irreversible kidney cells damage and increases the time to "critical" ischemia. Based on our study the schema of the pharmacological protection of the kidney during nephron-sparing surgery could be developed and integrated in the clinical standards of treatment.

С.В. Попов¹, К.В. Сивак², Р.Г. Гусейнов¹, М.Б. Борисенко¹, О.Н. Скрябин¹, П.К. Яблонский³, Т.И. Виноградова³, М.М. Мирзабеков¹, М.М. Сулейманов¹, М.Л. Витовская³, Р.А. Щеголева³, Н.В. Заболотных³

¹СПб ГБУЗ Клиническая больница Святителя Луки. Центр эндоскопической урологии и новых технологий, Россия

²Федеральное государственное бюджетное учреждение науки «Институт токсикологии Федерального медико-биологического агентства», Россия

³ФГБУ «Санкт-Петербургский НИИ фтизиопульмонологии» Минздрава России

Рак почки занимает одно из ведущих мест в структуре онкологической заболеваемости органов мочеполовой системы. Наиболее эффективным способом лечения опухолей почек по-прежнему остается оперативное лечение. В то же время в последние годы пересмотрено отношение к необходимому объему операции для достижения радикальности лечения, и нефрэктомия более не является «золотым стандартом» в лечении опухолей почек, особенно небольшого размера (стадия T1) [1]. Выполнение органосохраняющей операции при стадии T1 позволяет добиться результатов, аналогичных таковым при радикальном удалении почки. На основании современных данных определены показания для выполнения органосохраняющей операции (резекции почки). При этом имеются абсолютные показания к данному способу лечения, в частности наличие опухоли в единственной почке [2]. Лапароскопическая резекция почки, учитывая доступ, обладает гораздо меньшей травматичностью для пациента, однако наиболее актуальной проблемой при проведении данной операции остается необходимость во временной остановке кро-

вотока в резецируемом органе для предотвращения значительной (угрожающей жизни) кровопотери. Средняя длительность тепловой ишемии при лапароскопической резекции может составлять более 30 минут. Длительная тепловая ишемия может играть неблагоприятную роль в восстановлении функции почки в послеоперационном периоде и оказывать негативное влияние на способность резецированного органа к поддержанию гомеостаза, особенно у пациентов с единственной почкой [3]. В связи с этим имеет большое значение две составляющие, обеспечивающие предупреждение и минимизацию повреждения почечной ткани при ишемии. К основным методам профилактики постишемического повреждения почечной ткани можно отнести: локальное охлаждение и применение фармакологических препаратов, обладающих антиишемическим и антигипоксическим действием, однако, нередко их клиническая эффективность ограничена или не доказана [4]. Определенную перспективность представляют метаболические корректоры-антигипоксанты – субстраты цикла трикарбоновых кислот. Среди них выделяют сукцинат содержащие препараты (реамберин, ремаксол), тре-

бующие дополнительного переносчика сукцината в митохондриях (метилглуксамина), а также препараты на основе фумаровой кислоты (конфумин, мафусол), и некоторые другие [5]. Второй составляющей является определение в сыворотке крови таких высокочувствительных маркеров, которые позволяли бы нам судить о ранних этапах острого повреждения почечных структур.

ЦЕЛЬ

Изучить ренопротекторную активность фумарата натрия, 15% раствора для инфузий (конфумин) при моделировании синдрома ишемии и реперфузии почки кроликов с оценкой уровня биомаркера повреждения почки – липокалина-2.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Эксперименты выполнены в лаборатории экспериментального туберкулеза и новых медицинских технологий ФГБУ «СПб НИИФ» Минздрава России на 48 конвенциональных кроликах-самцах породы «Шиншилла» с массой тела 2,6-2,7 кг, полученных из питомника лабораторных животных РАМН «Рапполово» (Ленинградская область). Кролики содержались в стандартных условиях вивария, пищевой рацион соответствовал приказу Минздрава СССР №1179 от 10 октября 1983 г. «Нормативы затрат кормов для лабораторных животных» в соответствии с правилами, утвержденными МЗ СССР 06.07.73 г. со свободным доступом к воде. Исследования проводили в соответствии с этическими принципами обращения с лабораторными животными «European Convention for the Protection of Vertebral Animals Used for Experimental and Other Scientific Purposes. CETS No. 123» и Правилами лабораторной практики (Приказ Министерства здравоохранения и социального развития Российской Федерации от 23 августа 2010 г. № 708н «Об утверждении Правил лабораторной практики»).

В предварительном опыте на 6 кроликах было отработано моделирование тепловой ишемии почки, в ходе которого также определены оптимальные со-

четания и дозы анагезирующих препаратов, длительность операции, пути нефрэктомии и забора крови. Исследование выполнено в двух сериях опытов. В первой серии кролики были распределены на 4 группы: первая группа – интактные (n=6); вторая – ложнопериорированные (n=6); третья – 6 животным выполнялась 30-минутная тепловая ишемия (ТИ) почки; четвертая – тепловая ишемия длительностью 60 минут (n=6). Во второй серии выделены 5 групп наблюдения: первая – ложнопериорированные (n=6); вторая – проведение тепловой ишемии почки в течение 30 минут (из первой серии, n=6); третья – выполнение тепловой ишемии почки длительностью 60 минут (из первой серии, n=6); четвертая – тепловая ишемия в течение 30 минут с фармакологическим сопровождением (n=6); пятая – тепловая ишемия в течение 60 минут в сочетании с фармакологическим сопровождением (n=6).

В качестве фармакологического сопровождения применяли препарат «Конфумин» (15% раствор фумарата натрия) в дозе 1,5 мл/кг в предоперационном периоде внутривенно за 24 и два часа до операции. Доза препарата рассчитывалась на основании данных экспериментальных исследований и литературных источников. Анестезиологическое пособие включало: препарат для анестезии золетил (золезепам + тилетамин, Вирбак СА, Франция) в дозе 25 мг/кг массы тела (внутривенно в крайнюю ушную вену); миорелаксант – рометар (ксилазин, Биовет, Чехия) в виде 2% раствора внутримышечно в объеме 1,0-1,5 мл. Операционную стадию наркоза контролировали с помощью галотанкислородной смеси.

Для моделирования ишемии почки первым этапом выполняли срединную лапаротомию, далее тупым и острым путем осуществляли доступ к почке; выделяли и скелетировали почечную ножку на всем протяжении. Затем на почечную артерию накладывали микрососудистый зажим на 30 или 60 минут. После полного восстановления кровоснабжения почки, а также контроля гемостаза, счета материала и инструментов, рану передней брюшной стенки ушивали отдельными узловыми

викриловыми швами. Для профилактики микробного заражения интраоперационно внутримышечно вводили раствор Бициллина-5 в дозе 1 500 000 ЕД/кг.

Непосредственно после выхода из наркоза животных помещали в индивидуальные клетки. Параклинические исследования проводили в лаборатории лекарственной токсикологии ФГБУН ИТ ФМБА России (зав. – д.м.н., проф. Саватеева-Любимова Т.Н.). Для проведения биохимического исследования на третьи сутки после операции забирали образцы крови из краевой ушной вены в стерильные вакутейнеры объемом 4 мл с активатором свертывания. Кровь оставляли на 20 минут при комнатной температуре, а затем центрифугировали в режиме 5 минут при 3000 об/мин. Сыворотку отделяли и замораживали при температуре минус 80°C и оттаивали непосредственно перед анализом. Активность ферментов лактатдегидрогеназы (ЛДГ-маркер гипоксии, интенсивности процессов гликолиза и лактат-ацидоза мкмоль/л), креатинина (мкмоль/л), а также содержание мочевины (ммоль/л) определяли в сыворотке крови с помощью набора реагентов фирмы «Ольвекс Диагностикум» (Россия). Измерения проводили на автоматическом биохимическом анализаторе KeyLab (BPC+ BioSed, Италия). Уровень продуктов перекисного окисления липидов (ПОЛ ТБК-РП) оценивали спектрофотометрически при двух длинах волн в тесте с тиобарбитуровой кислотой по общепринятой методике. Концентрацию липокалина-2 (NGAL) – биомаркера острого повреждения почек – определяли методом твердофазного иммуноферментного анализа с помощью набора фирмы «Cusabio» в соответствии с инструкцией, реакцию учитывали при 450 нм на мультифункциональном ридере микропланшет «Synergy2» фирмы «BioTek Instruments, Inc.» (США), результаты выражали в нг/мл.

Валидность методов проверяли с помощью референсных сывороток/плазм крови фирмы «Randox» (Великобритания). Правильными считали измерения при уровне CV% ≤15. Использовали стандартные методы клинической лабораторной диагностики

и оборудование. Данные оценивали на нормальность распределения согласно проверке Лиллиефорса, результаты показали, что данные не являются нормально распределенными. В связи с этим полученные результаты обрабатывали с использованием непараметрических статистик Крускала-Уоллиса, точный уровень значимости межгрупповых различий рассчитывали по методу Манна-Уитни с помощью программы Statistica 6.0. В таблицах приводили данные в виде средних значений и ошибки среднего значения ($M \pm m$); на рисунках данные представляли в виде box-plots. Различия считали значимыми при уровне значимости $p \leq 0,05$. Обозначением «нд» отмечали несущественные различия при $p > 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

На первом этапе исследования изучено влияние сроков тепловой ишемии на показатели функционального состояния почек для прогнозирования обратимости или необратимости вызываемых ишемией патологических изменений. В таблице 1 и на рисунке 1 представлены результаты исследования некоторых показателей функциональной способно-

сти почек после тепловой ишемии (ТИ).

Анализ полученных данных показал, что удлинение сроков тепловой ишемии приводит к значительному гипоксическому повреждению ткани почки, сопровождаемое время-зависимым увеличением активности лактатдегидрогеназы – биохимического коррелята интенсивности гликолитических процессов в ответ на тепловую ишемию. Возрастание уровня конечных продуктов ПОЛ подтверждает массивное повреждение мембран клеток почки в ответ на тепловую ишемию. Отмечено высокозначимое время-зависимое возрастание интенсивности процессов ПОЛ.

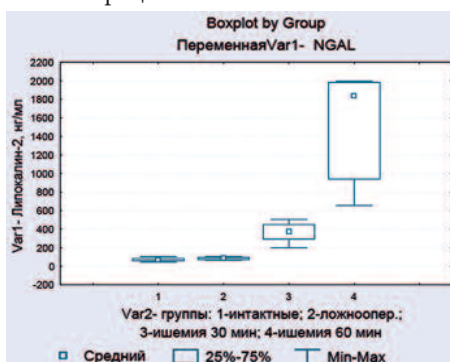


Рис. 1. Зависимость уровня липокалина-2 в крови кроликов от длительности тепловой ишемии почки. Достоверные отличия: $p < 0,05$ – между 1(2) и 3, 4 группами; $p = 0,002$ – между 3 и 4 группами.

Выявлено несущественное увеличение концентрации продуктов ПОЛ в крови у ложнооперированных кроли-

ков, что объясняется неспецифической реакцией воспаления на хирургическое вмешательство. Степень интенсификации ПОЛ время-зависимо возрастает, возможно, в связи с эффектом реперфузии и реоксигенации, а также – в связи с массивным некрозом аноксических нефротелиоцитов и клеток другого типа в ишемизированной почке после завершения операции.

Гиперкреатининемия также время-зависима, однако при длительности тепловой ишемии в 60 минут этот показатель находится на верхней границе уровня значимости из-за значительного индивидуального разброса данных ($p > 0,05$) (значения недостоверны по сравнению с группой тепловой ишемии длительностью 30 минут).

Вторым после креатинина маркером функциональной активности почек является мочевины. Концентрация ее в организме пропорциональна уровню потребления белка, его катаболизма и зависит от депурационной способности почек. Существенное возрастание уровня мочевины связано с нарушением работы почек и патогномично для ишемического и токсического поражения почек. Возрастание уровня мочевины носит явный время-зависимый характер. Так, при увеличении продолжительности тепловой ишемии регистрировали повышение концентрации мочевины: при длительности в 30 минут – в 1,5 раза, а при длительности в 60 минут – в 2 раза по сравнению с интактными животными. Перспективным новым биомаркером острого повреждения почки является низкомолекулярный белок липокалин-2 из суперсемейства липокалинов, класса микроглобулинов. Его уровень в крови значительно повышается в ответ на острое ишемическое или токсическое воздействие. Мы изучили влияние ишемии почки на концентрацию липокалина-2 в сыворотке крови кроликов. Тепловая ишемия длительностью 30 минут приводила к увеличению уровня NGAL в крови кроликов в 5 раз, а при воздействии в течение 60 минут – в 21,5 раза, что позволяет считать данный биомаркер более специфичным по сравнению с креатинином. Результаты сравнения групп по этому показателю представлены на рисунке 1.

Таблица 1. Влияние тепловой ишемии (ТИ) почки длительностью 30 или 60 минут на биохимические корреляты патологических процессов в крови

ПАРАМЕТРЫ	Экспериментальные группы			
	Группа интактных	Группа Ложнооперированных	Группа ТИ 30 минут	Группа ТИ 60 минут
	1	2	3	4
Активность ЛДГ, МЕ/л				
$M \pm m$	1411,45±80,59	1402,22±58,42	2217,45±105,26	3886,42±293,65
Уровень значимости:	–	нд	$p_1=0,004$ $p_2=0,004$	$p_{1,2}=0,003$ $p_3=0,002$
Продукты ПОЛ в крови (ТБК-РП, мкмоль/л)				
$M \pm m$	2,33±0,21	2,57±0,26	5,49±0,53	11,54±0,85
Уровень значимости:	–	нд	$p_1=0,003$ $p_2=0,003$	$p_{1,2}=0,004$ $p_3=0,002$
Креатинин в крови (мкмоль/л)				
$M \pm m$	66,21±7,49	72,98±8,54	107,38±4,47	141,62±13,92
Уровень значимости	–	нд	$p_1=0,002$ $p_2=0,002$	$p_{1,2}=0,004$ $p_3=0,054$
Мочевина в крови (ммоль/л)				
$M \pm m$	5,10±0,34	5,31±0,59	7,66±0,56	10,04±0,69
Уровень значимости	–	нд	$p_1=0,006$ $p_2=0,006$	$p_{1,2}=0,002$ $p_3=0,037$
Липокалин-2 в крови (нг/мл)				
$M \pm m$	71,83±8,85	84,03±6,68	364,82±45,35	1540,90±240,40
Уровень значимости	–	нд	$p_1=0,004$ $p_2=0,004$	$p_{1,2}=0,002$ $p_3=0,002$

Таблица 2. Влияние конфумина на биохимические показатели в крови при тепловой ишемии почки длительностью 30 минут

ПАРАМЕТРЫ	Экспериментальные группы		
	Группа Ложнооперированных	Группа ТИ 30 минут	Группа ТИ 30 минут + конфумин
	1	2	3
Активность ЛДГ, МЕ/л			
M±m	1402,22±58,42	2217,45±105,26	1893,00±78,87
Уровень значимости:	–	p ₁ =0,004	p ₁ =0,006 p ₂ =0,054 нд
Продукты ПОЛ в крови (ТБК-РП, мкмоль/л)			
M±m	2,57±0,26	5,49±0,53	3,46±0,35
Уровень значимости:	–	p ₁ =0,003	p ₁ =0,078 нд p ₂ =0,010
Креатинин в крови (мкмоль/л)			
M±m	72,98±8,54	109,54±4,86	98,53±11,53
Уровень значимости	–	p ₁ =0,016	p ₁ =0,109 нд p ₂ =0,0522 нд
Мочевина в крови (ммоль/л)			
M±m	5,31±0,59	7,66±0,56	6,11±0,68
Уровень значимости	–	p ₁ =0,025	p ₁ =0,423 нд p ₂ =0,109 нд
Липокалин-2 в крови (нг/мл)			
M±m	84,03±6,68	364,82±45,35	155,46±12,37
Уровень значимости	–	p ₁ =0,004	p ₁ =0,004 p ₂ =0,004

Таким образом, анализируя полученные данные, мы отмечаем факт время-зависимого ишемического повреждения почек, характеризующегося на 3 сутки после операции повышением уровня маркеров гипоксического состояния ткани почки (ЛДГ), активацией перекисного окисления липидов (уровень

ТБК-РП), развитием ретенции азотистых метаболитов (креатинина и мочевины) и повышением уровня биомаркера острого повреждения почки – липокалина-2. Наиболее грубые изменения отмечены при длительности ишемии в 60 минут. Результаты исследования отражены в таблице 2-3 и на рисунках 2-3.

Таблица 3. Влияние конфумина на биохимические показатели в крови при тепловой ишемии почки длительностью 60 минут

ПАРАМЕТРЫ	Экспериментальные группы		
	Группа Ложнооперированных	Группа ТИ 60 минут	Группа ТИ 60 минут + конфумин
	1	2	3
Активность ЛДГ, МЕ/л			
M±m	1402,22±58,42	3886,42±293,65	2657,77±264,38
Уровень значимости:	–	p ₁ =0,004	p ₁ =0,004 p ₂ =0,026
Продукты ПОЛ в крови (ТБК-РП, мкмоль/л)			
M±m	2,57±0,26	11,54±0,85	6,96±1,62
Уровень значимости:	–	p ₁ =0,004	p ₁ =0,010 p ₂ =0,065 нд
Креатинин в крови (мкмоль/л)			
M±m	72,98±8,54	149,95±12,23	99,23±7,88
Уровень значимости	–	p ₁ =0,004	p ₁ =0,055 нд p ₂ =0,010
Мочевина в крови (ммоль/л)			
M±m	5,31±0,59	10,04±0,69	7,24±1,44
Уровень значимости	–	p ₁ =0,004	p ₁ =0,262 нд p ₂ =0,080 нд
Липокалин-2 в крови (NGAL, нг/мл)			
M±m	84,03±6,68	1540,90±240,40	791,79±55,16
Уровень значимости	–	p ₁ =0,002	p ₁ =0,004 p ₂ =0,037

Результаты исследования степени нефропротекции при 30-ти минутной тепловой ишемии почки

Установлено, что при 30 минутной тепловой ишемии почки использование нефропротекции с помощью конфумина оказывает профилактическое антигипоксическое действие на верхней границе уровня значимости (p=0,054). Эти данные можно рассматривать как отчетливую тенденцию к уменьшению выраженности гликолитических процессов в почке, а также как активацию аэробного окисления. Во всяком случае, выявленные количественные сдвиги в позитивную сторону свидетельствуют о правильности выбранного направления нефропротекторной превентивной терапии.

Выраженные позитивные изменения зарегистрированы при определении продуктов перекисного окисления липидов. Конфумин существенно ограничивает интенсивность процессов липопероксидации при тепловой ишемии длительностью 30 минут, что объясняется его антиоксидантными свойствами.

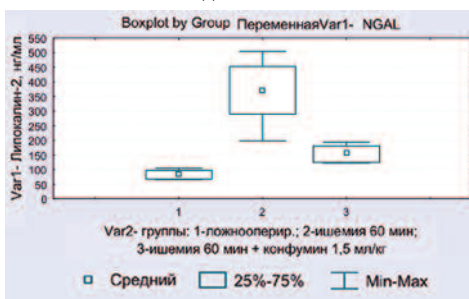


Рис. 2. Влияние превентивного введения конфумина на уровень биомаркера липокалина-2 после 30 минутной тепловой ишемии. Достоверные отличия: p<0,05 - между 1 и 2 группами; p=0,004 - между группами 2 и 3

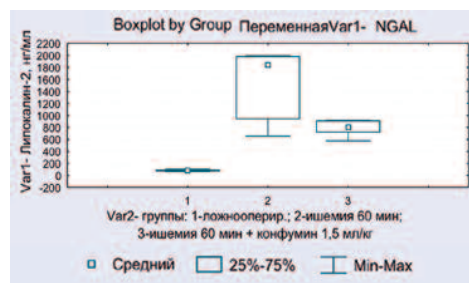


Рис. 3. Влияние превентивного введения конфумина на уровень липокалина-2 после 60 минутной тепловой ишемии. Достоверные отличия: p<0,05 - между 1 и 2 группами; p=0,037 - между группами 2 и 3

В группе кроликов, получавших превентивно конфумин, уровень продуктов ПОЛ достоверно не отличался от такового у ложнооперированных животных. ■

Результаты изучения показателей азотистого обмена также свидетельствуют о полной нормализации их на фоне профилактического введения конфумина. Однако, достоверных различий между опытными (3) и ложнооперированными кроликами (1) не выявлено.

В группах животных с тепловой ишемией в 30 минут отмечены достоверные различия с ложнооперированными кроликами по таким показателям, как креатинин ($p=0,016$) и мочевины ($p=0,025$).

Положительное влияние фармакологической поддержки конфумином выявлено и в отношении концентрации биомаркера липокалина-2, величина которого более четко характеризует степень поражения почки. На фоне фармакологической поддержки конфумином уровень липокалина-2 достоверно ниже (в 2,34 раза), чем в группе с тепловой ишемией без такой поддержки.

Полученные результаты в совокупности с антиоксидантными свойствами конфумина позволяют предположить, что этот препарат может быть с успехом применен для предоперационной подготовки пациентов с раком почки, которым планируется органосохраняющее вмешательство.

Результаты исследования степени нефропротекции при 60-ти минутной тепловой ишемии почки

Отмечено отчетливое антигипоксическое действие конфумина на процессы гликолитического пути получения энергии, более значимое по сравнению с результатами эксперимента при 30-ти минутной ишемии почки. При оценке процессов липопероксидации отмечена лишь тенденция к ограничению цитолитического повреждения мембран на фоне превентивного введения конфумина, что может быть связано с недостаточной экспозицией данного лекарственного препарата при столь длительном периоде тепловой ишемии почки.

Введение конфумина способствует нормализации уровня креатинина в крови кроликов при 60-ти минутной тепловой ишемии, достоверно отличающегося от группы без фармакологической поддержки ($p=0,010$). Также регистрировали нормализацию уровня мочевины при превентивном введении конфумина, что свидетельствует о ее эффективной утилизации и меньшем нарушении азотовыделительной функции почек.

Конфумин эффективно снижает и выраженность повреждения ткани почек, что характеризуется достоверно меньшей (в 2 раза) концентрацией биомаркера липокалина-2 в крови кроликов

по сравнению с результатами, полученными при тепловой ишемии, длительностью в 60 минут.

ВЫВОДЫ

1. Использование профилактического курса фумарата натрия (15% раствор конфумина) способствует в значительной мере ограничению процессов повреждения тканей почки в условиях развивающейся гипоксии, что обеспечивает в большей или меньшей степени сохранение функциональной полноценности этого органа. Полученные результаты в совокупности с антиоксидантными свойствами фумарата натрия позволяют предположить, что этот препарат может быть с успехом применен для предоперационной подготовки пациентов с опухолевым поражением почки, которым планируется органосохраняющее вмешательство с пережатием почечных сосудов.

2. Применение в клинической практике «нового» биомаркера NGAL (липокалина-2), с целью раннего выявления острого повреждения почек, может способствовать усовершенствованию раннего прогнозирования риска развития почечной недостаточности в послеоперационном периоде. ■

Резюме:

Арсенал средств фармакологической защиты почки при органосохраняющих оперативных вмешательствах практически не представлен на современном фармацевтическом рынке, что определяет актуальность поиска новых фармакологических агентов и кандидатов в лекарственные препараты с антигипоксической, антиишемической и ренопротекторной активностью. Для понимания механизма ишемического повреждения паренхимы почки выполнено экспериментальное исследование, направленное на изучение ранних изменений биохимических показателей крови, в частности биомаркера острого повреждения почки – липокалина-2, в зависимости от длительности тепловой ишемии почки.

В эксперименте произведена оценка эффективности применения препарата «Конфумин» в качестве средства фармакологической защиты при тепловой ишемии почки и доказано его ренопротекторное действие. Перспективность данной лекарственной формы фумарата натрия обусловлена высокой концентрацией действующего вещества (15%), что позволяет избежать перегрузки ОЦК в условиях олигоанурии у некоторых пациентов с осложненной формой рака почки с одной стороны, отсутствием дополнительного переносчика в митохондрии, в котором фумарат не нуждается, а также антимикотической активностью в качестве дополнительного фармакологического действия с другой. Экспериментальные данные показали, что проведение фармакологической защиты почки во время тепловой ишемии достоверно снижает риск необратимых ишемических повреждений клеточных структур почки и увеличивает временной интервал «критической» ишемии.

По результатам проведенного нами экспериментального исследования можно разработать схему фармакологической защиты почки при органосохраняющих оперативных вмешательствах и ввести их в стандарты лечения.

Ключевые слова: Липокалин-2, тепловая ишемия почки, постишемические изменения почки, фумарат натрия, конфумин, нефропротекция.

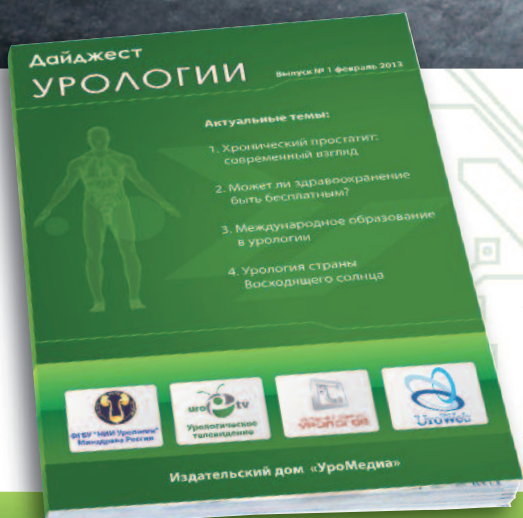
Key words: Lipocalin-2, kidney thermal ischemia, kidney postischemic changes. sodium fumarate, konfumin, nephroprotection.

ЛИТЕРАТУРА

1. Patarid JJ, Shvarts O, Lam JS. Safety and efficacy of partial nephrectomy for all T1 tumors based on an international multicenter experience. // Urology. 2004. Vol. 171. P. 2181–2185.
2. Novick AC. Nephron-sparing surgery for renal cell carcinoma. // BJU. 1998. Vol. 82. P. 321–324.
3. Аляев Ю.Г., Крапивин А.А. Резекция почки при раке. М.: Медицина, 2001. С. 42–51.
4. Lien YH, Lai LW, Silva AL. Pathogenesis of renal ischemia/reperfusion injury: lessons from knockout mice // Life Sci. 2003. Dec. 19. Vol.74, № 5. P.543–52.
5. Селиванов Е.А., Слепнева Л.В., Алексеева Н.Н., Хмылова Г.А., Герасимова М.Л. Возможность использования Конфумина в качестве средства низкообъемной волнокоррекции // Тез. юбилейной конф. «Актуальные вопросы гематологии и трансфузиологии», Трансфузиология, СПб., 2007. Т. 8, №1-2. С. 76.



Дайджест УРОЛОГИИ



- Профессиональное **БЕСПЛАТНОЕ** издание для урологов, онкологов, урогинекологов, андрологов, детских урологов, фитизиоурологов и врачей смежных специальностей, научных работников, ординаторов, аспирантов.
- Информация о современных методах профилактики, диагностики и лечения урологических заболеваний, результаты клинических исследований, научные аналитические обзоры, оригинальные дискуссионные статьи по фундаментальным и прикладным проблемам урологии, материалы конференций и съездов, лекции ведущих российских и зарубежных специалистов, эксклюзивные клинические случаи, новые медицинские технологии, написанные в новостном формате.
- Открытый бесплатный доступ на сайте журнала