

gynecological diseases on stress factors in the present time is reasonable to determine methods for diagnosis of psychological disorders and the development of conservative treatment approaches for these patients.

Key words: *reproductive health, psychogenic factors, biogenic amines, stress, infertility, chronic pelvic inflammatory diseases.*

Стаття надійшла до редакції 16.10.2013 р.

Дзись Наталія Петрівна - д.м.н., доц. кафедри акушерства та гінекології №2 Вінницького національного медичного університету імені М.І. Пирогова; +38 0432 27-25-49

© Йолтухівський М.М.

УДК: 616.61:547.466:575

Йолтухівський М.М.

Вінницький національний медичний університет імені М.І. Пирогова, кафедра біологічної та загальної хімії (вул. Пирогова, 56, м. Вінниця, Україна, 21018)

ШЛЯХИ ПОПЕРЕДЖЕННЯ НЕФРОТОКСИЧНОСТІ ЦИСПЛАТИНУ

Резюме. Широке використання цисплатину, як високоефективного цитостатичного препарату, часто обмежується його побічною дією. Одним з ускладнень терапії цисплатином є нефротоксичність. Проведені за останні роки дослідження молекулярних механізмів ураження нирок цисплатином дали змогу вивчити можливі шляхи корекції цього ускладнення. У даній статті представлені основні патогенетичні аспекти розвитку нефротоксичності цисплатину і шляхи її корекції потенційними нефропротекторами. Випробовування більшості запропонованих засобів протекції обмежується експериментальними дослідженнями, тому остаточне вирішення даного питання надалі залишається актуальним.

Ключові слова: цисплатин, нирки, нефротоксичність, корекція.

Вступ

Цисплатин (ЦП, цис-дихлородіамінплатина (II), $[Pt(NH_3)_2Cl_2]$) є протипухлинним препаратом, який використовується в лікуванні раку багатьох органів, у тому числі голови, шиї, легенів, сім'яників, яєчників, молочної залози тощо. До побічних ефектів препарату відносять ототоксичність, гастротоксичність, мієлосупресію і алергічні реакції [Arapu, 2003]. Але основним обмежуючим дозу побічним ефектом є нефротоксичність ЦП [Sastry et al., 2005]. Нефротоксичність препарату була визнана з моменту його впровадження біля 30 років тому. Тим не менш, незважаючи на активні зусилля протягом цих десятиліть, знайти менш токсичні, але не менш ефективні альтернативні препарати не вдається, тому ЦП і досі широко використовується в клінічній медицині. Нефротоксичність є досить серйозним і обмежуючим дозу ЦП побічним ефектом. Дане ускладнення розвивається внаслідок потрапляння в епітеліальні клітини нирок ЦП, який викликає пошкодження ядерної та мітохондріальної ДНК, оксидативний стрес, виражені запальні та імунні реакції, апоптоз і некроз, що в свою чергу призводить до загибелі значної кількості клітин. Досі окремі моделі нефропротекції, випробувані на тваринах, як правило забезпечували неповноцінний захист нирок. Поглиблене вивчення механізмів нефротоксичності дає змогу визначити нові метаболічні мішені для дії засобів корекції даного ускладнення.

Прояви нефротоксичності цисплатину

Нефротоксичність ЦП може перебігати з різними проявами (табл. 1), однак найбільш серйозним і одним з найчастіших проявів є гостраниркова недостатність (ГНН).

Ранні клінічні дослідження показали дозозалежну ЦП-індуковану ГНН у 14-100% хворих [Madias et al., 1978].

З того часу, коли почали використовувати сольову гідратацію та стимуляцію діурезу, частота ГНН, індукованої ЦП, зменшилася до 20-30% [Hartmann et al., 1999]. Як правило, виникнення ниркової недостатності починається через кілька діб після введення ЦП і проявляється збільшенням у сироватці крові рівня креатиніну та сечовини. Діурез, як правило, не змінюється (олігурія не спостерігається), а сеча може містити глюкозу й невелику кількість білка, що свідчить про дисфункцію проксимальних каналців. Зустрічається також гіпомagneмія, особливо після повторного введення ЦП, навіть при відсутності падіння швидкості клубочкової фільтрації. Відновлення функції нирок зазвичай відбувається протягом 2-4 тижнів, але є повідомлення про відсутність її відновлення і навіть прогресування після тривалого курсу лікування ЦП, незважаючи на профілактичні заходи [Santoso et al., 2003].

Нефротоксичність зростає зі збільшенням дози, частоти прийому й сумарної дози ЦП [Madias et al., 1978]. Також визначено, що факторами ризику є: жіноча стать, похилий вік, тютюнопаління [de Jongh et al., 2003]. Уже існуючі порушення функції нирок збільшують ризик виникнення ГНН. Цукровий діабет знижує ризик нефротоксичності ЦП в моделях на тваринах [Scott et al., 1989], але клінічні дослідження не виявили ніякого впливу діабету на нефротоксичність у людей [Gogas et al., 1996]. Пацієнти з поліморфізмом, обумовленим місценс-мутаціями в гені OAT2 (англ. organic cation transporter 2, білок-транспортер ЦП в клітинах нирок), також можуть мати менший ризик розвитку нефротоксичності ЦП [Ciarimboli et al., 2010].

Корекція нефротоксичності цисплатину

Введення 0,9% розчину натрію хлориду (гідратація)

досі є основним засобом зниження нефротоксичності ЦП [Cornelison et al., 1993]. Немає переконливих доказів, що використання діуретиків може ефективно протидіяти нефротоксичності ЦП [Leu et al., 2010]. В опублікованих клінічних дослідженнях рекомендують тільки проводити прегідратацію фізіологічним розчином і уникати використання діуретиків [Launay-Vacher et al., 2008].

На жаль, навіть за інтенсивної гідратації, нефротоксичність ЦП виявляється, що вказує на необхідність розробки більш ефективних стратегій профілактики цього ускладнення. Відповідно до задіяних механізмів токсичності препарату підходи корекції можна умовно поділити на 4 групи, а саме: 1) засоби, що знижують ниркову акумуляцію цисплатину; 2) антиоксиданти; 3) блокатори апоптозу; 4) протизапальні фактори (табл. 2). Окремо, можна виділити гідратацію як поки що основний спосіб запобігання нефротоксичності ЦП. У кожному разі, важливо враховувати, як нефропротекція може впливати на бажану протипухлинну активність ЦП.

Ниркова токсичність ЦП виникає внаслідок проникнення препарату в клітини проксимальних канальців. Таким чином, ефективним буде вважатись засіб, який знизить проникність ЦП в клітини нирок і при цьому не впливатиме на його протипухлинний ефект. Використання, наприклад, міцелярних форм цисплатину скорочує його виділення нирками, але й зменшує проникнення до клітин пухлини [Uchino et al., 2005].

Дослідження останніх років виявили два різних мембранних транспортера цисплатину: CTR1 (англ. copper transporter 1) і OCT2. CTR1 являє собою транспортер іонів міді, який є посередником поглинання ЦП у клітинах ссавців [Ishida et al., 2002], у тому числі ракових клітин яєчників [Holzer et al., 2004]. Ген CTR1 достатньо потужно експресується в нирках, а сам транспортер локалізується на базолатеральній оболонці проксимальних канальців [Pabla et al., 2009]. Пригнічення *in vitro* експресії CTR1 в клітинах нирок знижує здатність поглинання ЦП і відповідно його цитотоксичність. Припускається, що функціонування CTR1 є важливим механізмом поглинання ЦП в цих клітинах [Pabla et al., 2009]. OCT2 виконує роль транспортера ЦП в клітинах нирок, але не в пухлинних клітинах. Субстрат OCT2 циметидин знижує нефротоксичну дію ЦП у мишей [Franke et al., 2010]. У невеликому клінічному дослідженні показано, що поєднання циметидину і верапамілу зберігає функцію нирок під час лікування ЦП [Sleijfer et al., 1987].

Після потрапляння в клітину ЦП перетворюється у високо реактивні метаболіти. У цих умовах відновлений глутатіон та інші антиоксиданти клітини швидко виснажуються, що призводить до зміни окисно-відновного статусу та накопичення ендогенних активних форм кисню. З огляду на це, для вивчення нефропротекції часто використовують різні антиоксиданти. В американській групі з контролю за продуктами і ліками на стадії затвердження знаходиться препарат амі-

фостин як засіб, що знижує нефротоксичність при прийомі хворими ЦП з поширеним раком яєчника [Hensley et al., 2009]. Аміфостин може проявляти захисний ефект, забезпечуючи тіловими групами здорові клітини не впливаючи на цитостатичний ефект ЦП відносно злоякісних клітин [Capizzi, 1999]. Але дані обмежені щодо використання амифостину у хворих з іншими видами раку. Одними з потенційних протекторів є інгібітори деацетилази пістонів, і на даний момент ці речовини знаходяться в стадії клінічного дослідження [Dong et al., 2010].

Окрім вивчення прямої цитотоксичності зростає інтерес до процесів запалення, як складової патогенезу нефротоксичної дії ЦП. За останні 10 років при дослідженні універсального біологічного процесу - запалення - була виявлена велика кількість нових медіаторів, частина з яких приймає безпосередню участь у запальному ураженні нирок. Прозапальний фактор некрозу пухлин TNF- α (англ. tumor necrosis factor- α) відіграє центральну роль у патогенезі багатьох інфекційних і запальних захворювань. Анти-TNF-терапію широко використовують при деяких запальних захворюваннях, таких як ревматоїдний артрит, запальні захворювання кишечника, псоріаз. Збільшення ниркової експресії TNF- α продемонстровано на моделі цисплатинової нефротоксичності на мишах [Kelly et al., 1999]. Для вирішення питання функціональної значущості TNF- α в патогенезі ЦП-індукованої гострої ниркової недостатності були розглянуті моделі на мишах, що одержували ЦП у присутності або відсутності TNF- α , а також інгібіторів TNF- α [Ramesh et al., 2002]. Лікування за допомогою TNF- α інгібіторів зменшувало ЦП-індуковану ниркову дисфункцію та гістологічні ознаки пошкодження органу. Миші з нокаутом TNF- α були помітно стійкішими до токсичності ЦП, ніж тварини дико-го типу. Ці результати, які були підтверджені в ряді лабораторій [Kim et al., 2003; Tsuruya et al., 2003], встановили важливу роль TNF- α в патогенезі цисплатинової нефротоксичності. Активація мітоген-активованих про-

Таблиця 1. Прояви нефротоксичності цисплатину.

Прояви	Посилання
Втрата нирками солей	[Cao L.M.D. et al., 2002]
Гіпокальціємія	[Skinner R. et al., 1998]
Гіпомагніємія	[Ledeganck K.J. et al., 2013]
Гперурикемія	[Nanji A.A. et al., 1985]
ГНН	[Sinha V. Et al., 2013]
Дефіцит еритропоєтину	[D. Kong et al., 2013]
Нирковий канальцевий ацидоз	[Stipanuk M.H., 2004]
Подібні до синдрому Фанконі	[Portilla D. et al., 2006]
Порушення концентраційної функції	[Launay-Vacher V. et al., 2008]
Тромботична мікроангіопатія	[Jackson A.M. et al., 1984]
Хронічна ниркова недостатність	[Koch Nogueira P.C. et al., 1998]

Таблиця 2. Експериментальні моделі запобігання цисплатиновій нефротоксичності.

Засоби, що знижують ниркову акумуляцію цисплатину	
Інгібітори CTR1	[Pabla N. et al., 2009]
Інгібітори OCT2, наприклад, циметидин або метформін	[Ciarimboli G. et al., 2010]
Інгібітори γ -глутамілтранспептидази	[Townsend D.M. et al., 2002]
Інгібітори глутатіонтрансферази	[Sadzuka Y. et al., 1994]
Міцеллярний/ліпосомальний цисплатин	[Uchino H. et al., 2005]
Антиоксиданти	
Алопуринол і ебселен (останній імітує глутатіонпероксидазну активність та може реагувати з пероксинітрином)	[Lynch E.D. et al., 2005]
Аміфостин	[Hensley M.L. et al., 2009]
Екстракт расторопши (силімарин)	[Karimi G. et al., 2005]
Елагова кислота	[Al-Kharusi N. et al., 2013]
Індуктори гемоксигенази-1	[Shiraishi F. et al., 2000]
Каннабідіол	[Pan H. et al., 2009]
Каталаза	[Ma S.F. et al., 2007]
Лікопін (каротиноїдний пігмент)	[Dogukan A. et al., 2011]
Селен і вітамін E	[Ognjanovic B.I. et al., 2012; Nematbakhsh M. et al., 2012]
Супероксиддисмутаза	[Wangila G.W. et al., 2006]
Хелати (внутрішньокмплесні сполуки) заліза, наприклад, десфероксамін	[Baliga R. et al., 1998]
BNP7787 (2', 2'-дііо-біс-етан сульфонат натрію)	[Hausheer F.H. et al., 2003]
N-ацетилцистеїн	[Wu Y.J. et al., 2005]
Блокатори апоптозу	
Інгібітори деацетилаз гістонів	[Dong G. et al., 2010]
Інгібітори каспаз	[Herzog C. et al., 2012]
Інгібітори p53 (англ. tumor protein 53), наприклад, піфітрин	[Wei Q. et al., 2007]
Протизапальні фактори	
α -ліпоева кислота	[A. Hussein et al., 2012]
Інгібітори p38 MAPK	[Rashed L.A. et al., 2011]
ІЛ-10	[Tadagavadi R.K. et al., 2010]
Ліганди PPAR- α , наприклад, фібрати	[Li S. et al., 2005]
Ліганди PPAR- α , наприклад, розиглітазон	[Tikoo K. et al., 2009]
Саліцилати	[Ramesh G. et al., 2004]
D-рибоза	[Ueki M. et al., 2013]
TNF- α антагоністи	[Kim J. et al., 2012]
TLR4 антагоністи	[Zhang B. et al., 2008]
Засоби з широким спектром дії	
Донор гідроген сульфід - NaHS	[Йолтухівський М.М., 2012]
Похідне піримідину - ксимедон	[Чаиркина Н.В. и др., 2011]

теїнкназ p38 MAPK (англ. p38 mitogen-activated protein kinases), яка має вирішальне значення для ЦП-індуко-

ваної продукції TNF- α [Ramesh et al., 2005], значно знижувалась у TLR4-нокаутованих мишей (англ. Toll-like receptors) TLRs - це сімейство рецепторів, які розпізнають компоненти РНК, ДНК або білків чужорідних організмів, а також реагують на певні ендogenous молекули, що утворюються при пошкодженні тканин [Gluba et al., 2010]. Також було показано, що ЦП підвищує активність каспаз 8, а їх штучне інгібування, знижує ЦП-індуковану загибель клітин in vitro [Lee et al., 2001].

ЦП порушує енергетичні процеси в мітохондріях проксимальних каналців нирок шляхом пригнічення експресії генів PPAR- α (англ. Peroxisome proliferator-activated receptors), що приймають участь в утилізації жирних кислот. Агоністи PPAR- α , як було показано в досліджах на мишах in vivo, зменшують нефротоксичність ЦП [Li et al., 2004]. Перспективним в напрямку зниження нефротоксичності при введенні ЦП представляється вивчення похідного піримідину - ксимедону [Чаиркина и др., 2011]. Препарат має виражений стимулюючий ефект на репарацію ДНК [Черепнев и др., 2001]. На жаль, багато з розглянутих шляхів протекції можуть зменшувати протипухлинну дію ЦП.

Останнім часом багато приділяється уваги вивченню ролі порушення продукції газотрансмітерів нітроген монооксиду та карбон монооксиду в розвитку різноманітних патологій, у тому числі ЦП-індукованої нефротоксичності, яка супроводжується зниженням продукції цих біомолекул [Kim et al., 2012, Tayem et al., 2006]. Нещодавно в дослідження на щурах нами було показано, що пошкодження нирок ЦП асоціюється з порушенням обміну сірковмісних амінокислот та гідроген сульфід (H₂S) - ще однієї важливої газової молекули в організмі [Йолтухівський, 2012]. Існують докази того, що H₂S приймає безпосередню участь у контролі клубочкової та каналцевої функцій нирок [Xia et al., 2009] і необхідний для захисту нирок в умовах ішемії-реперфузії [Tripatara et al., 2008]. Зміни основних біохімічних показників функцій нирок указали на те, що введення інгібітору цистатіонін- γ -ліази (основного ензиму шляху транссульфування та продукції H₂S) D,L-пропаргілгліцину потенціє нефротоксичну дію цисплатину, а використання екзогенного донора H₂S натрій гідросульфід проявляє нефропротекторний вплив [Йолтухівський, 2012]. Використання донаторів H₂S з терапевтичною цілю є достатньо актуальною темою для досліджень, враховуючи весь спектр його біологічних властивостей, які не обмежуються лише вазодилаторними, антиоксидантними та протизапальними ефектами.

Висновки та перспективи подальших розробок

Наведені в статті дані свідчать про те, що ряд питань, пов'язаних з молекулярними механізмами нефротоксичності ЦП та її корекції, до кінця не з'ясовані і потребують подальшого вивчення.

Список літератури

- Йолтухівський М.М. Вплив пропаргіл-гліцину та натрій гідросульфиду на індуковані цисплатином зміни функціонального стану нирок щурів / М.М.Йолтухівський //Вісник ВНМУ. - 2012. - № 2, Т.16. - С. 257-262.
- Йолтухівський М.М. Дослідження процесів метилювання, транссульфування та утворення гідроген сульфиду в нирках щурів за умов цисплатинової нефропатії /М.М. Йолтухівський //Медична хімія. - 2012. - Т.14? № 2 (51). - С. 72-77.
- Чаиркина Н.В. Влияние ксимедона на индуцированную цисплатином нефропатию /Н.В. Чаиркина, И. Исак, И.Н. Чаиркин //Морфологические ведомости : Международный морфологический журнал. - 2011. - №2. - С. 127-129.
- Черепнев Г.В. Молекулярные и клеточные аспекты фармакологической стимуляции регенерации нерв / Г.В.Черепнев, Ю.А.Челышев //Экспериментальная и клиническая фармакология. - 2001. - Т.64. №3. - С. 67-71.
- Activation and involvement of p53 in cisplatin-induced nephrotoxicity /Q.Wei, G.Dong, T.Yang [et al.] //Am. J. Physiol. Renal Physiol. - 2007. - Vol.293. - P. 1282-1291.
- Administration of vitamin E and losartan as prophylaxes in cisplatin-induced nephrotoxicity model in rats / M.Nematbakhsh, F.Ashrafi, T.Safari //J. Nephrol. - 2012. - Vol.25(3). - P. 410-417.
- Altered regulation of nitric oxide and natriuretic peptide system in cisplatin-induced nephropathy /C.S.Kim, J.S.Choi, J.W.Park [et al.] //Regul Pept. - 2012. - Vol.174, №1-3. - P. 65-70.
- American Society of Clinical Oncology 2008 clinical practice guideline update: Use of chemotherapy and radiation therapy protectants /M.L.Hensley, K.L.Hagerty, T.Kewalramani [et al.] //J. Clin. Oncol. - 2009. - Vol.27. - P. 127-145.
- Arany I. Cisplatin nephrotoxicity /I.Arany, R.L.Safirstein //Semin. Nephrol. - 2003. - Vol.23. - P. 460-464.
- Anti-inflammatory effect of fibrate protects from cisplatin-induced ARF /S.Li, N.Gokden, M.D.Okusa [et al.] //Am. J. Physiol. Renal. Physiol. - 2005. - Vol.289. - P. 469-480.
- A tomato lycopene complex protects the kidney from cisplatin-induced injury via affecting oxidative stress as well as Bax, Bcl-2, and HSPs expression / A.Dogukan, M.Tuzcu, C.A.Agca [et al.] //Nutr. Cancer. - 2011. - Vol.63(3). - P. 427-434.
- Beneficial effect of pentoxifylline on cisplatin-induced acute renal failure in rabbits / Y.Kim, T.Choi, C.Kwon [et al.] //Ren Fail. - 2003. - Vol.25. - P. 909-922.
- Cannabidiol attenuates cisplatin-induced nephrotoxicity by decreasing oxidative/nitrosative stress, inflammation, and cell death /H.Pan, P.Mukhopadhyay, M.Rajesh [et al.] //J. Pharmacol. Exp. Ther. - 2009. - Vol.328. - P. 708-714.
- Cao L. Renal salt-wasting syndrome in a patient with cisplatin-induced hyponatremia: Case report /L.Cao, P.Joshi, D.Sumoza //Am. J. Clin. Oncol. - 2002. - Vol.25. - P. 344-346.
- Capizzi R.L. Amifostine reduces the incidence of cumulative nephrotoxicity from cisplatin: Laboratory and clinical aspects /R.L.Capizzi //Semin. Oncol. - 1999. - Vol.26. - P. 72-81.
- Cisplatin dose rate as a risk factor for nephrotoxicity in children /R.Skinner, A.D.Pearson, M.W.English [et al.] //Br. J. Cancer. - 1998. - Vol.77(10). - P. 1677-1682.
- Cornelison T.L. Nephrotoxicity and hydration management for cisplatin, carboplatin, and ormaplatin /T.L.Cornelison, E.Reed //Gynecol. Oncol. - 1993. - Vol.50. - P. 147-158.
- Cisplatin-incorporating polymeric micelles (NC-6004) can reduce nephrotoxicity and neurotoxicity of cisplatin in rats / H.Uchino, Y.Matsumura, T.Negishi [et al.] //Br. J. Cancer. - 2005. - Vol.93. - P. 678-687.
- Cisplatin-induced apoptosis by translocation of endogenous Bax in mouse collecting duct cells /R.H.Lee, J.M.Song, M.Y.Park [et al.] //Biochem. Pharmacol. - 2001. - Vol.62. - P. 1013-1023.
- Combining cisplatin with cationized catalase decreases nephrotoxicity while improving antitumor activity /S.F.Ma, M.Nishikawa, K.Hyoudou [et al.] //Kidney Int. - 2007. - Vol.72. - P. 1474-1482.
- Direct involvement of the receptor-mediated apoptotic pathways in cisplatin-induced renal tubular cell death /K.Tsuruya, T.Ninomiya, M.Tokumoto [et al.] //Kidney Int. - 2003. - Vol.63. - P. 72-82.
- Erythropoietin protects against cisplatin-induced nephrotoxicity by attenuating endoplasmic reticulum stress-induced apoptosis /D.Kong, L.Zhuo, C.Gao [et al.] //J. Nephrol. - 2013. - Vol.26(1). - P. 219-227.
- Generation of endogenous hydrogen sulfide by cystathionine gammalyase limits renal ischemia/reperfusion injury and dysfunction /P.Tripatara, N.S.Patel, M.Collino [et al.] //Lab. Invest. - 2008. - Vol.10. - P. 1038-1048.
- Heme oxygenase-1 gene ablation or expression modulates cisplatin-induced renal tubular apoptosis /F.Shiraishi, L.Curtis, L.Truong [et al.] //Am. J. Physiol. Renal Physiol. - 2000. - Vol.278. - P. 726-736.
- Influence of Oct1/Oct2-deficiency on cisplatin-induced changes in urinary N-Acetyl- β -D-Glucosaminidase / R.M.Franke, A.M.Kosloske, C.S.Lancaster [et al.] //Clin. Cancer Res. - 2010. - Vol.16. - P. 4198-4206.
- Inhibitors of histone deacetylases suppress cisplatin-induced p53 activation and apoptosis in renal tubular cells /G.Dong, J.Luo, V.Kumar, Z.Dong //Am. J. Physiol. Renal Physiol. - 2010. - Vol.298. - P. 293-300.
- In vitro and in vivo evidence suggesting a role for iron in cisplatin-induced nephrotoxicity /R.Baliga, Z.Zhang, M.Baliga [et al.] //Kidney Int. - 1998. - Vol.53. - P. 394-401.
- Karimi G. Cisplatin nephrotoxicity and protection by milk thistle extract in rats / G.Karimi, M.Ramezani, Z.Tahoonian //Evid. Based Complement. Alternat. Med. - 2005. - Vol.2. - P. 383-386.
- Leu L.A comparison of the rates of cisplatin (cDDP)--induced nephrotoxicity associated with sodium loading or sodium loading with forced diuresis as a preventative measure /L.Leu, D.Baribeault //J. Oncol. Pharm. Pract. - 2010. - Vol.16(3). - P. 167-171.
- Lipid peroxidative damage on Cisplatin exposure and alterations in antioxidant defense system in rat kidneys: a possible protective effect of selenium / B.I.Ognjanovic, N.Z.Djordjevic, M.M.Matis [et al.] //Int. J. Mol. Sci. - 2012. - Vol.13(2). - P. 1790-1803.
- Long-term nephrotoxicity of cisplatin, ifosfamide, and methotrexate in osteosarcoma /P.C.Koch Nogueira, A.Hadj-A?ssa, M.Schell [et al.] //Pediatr. Nephrol. - 1998. - Vol.12. - P. 572-575.
- Madias N.E. Platinum nephrotoxicity / N.E.Madias, J.T.Harrington //Am. J. Med. - 1978. - Vol.65. - P. 307-314.
- Metabolomic study of cisplatin-induced nephrotoxicity /D.Portilla, S.Li, K.K.Nagothu [et al.] //Kidney Int. - 2006. - Vol.69(12). - P. 2194-2204.
- Nanji A.A. Increase in serum uric acid level associated with cisplatin therapy: Correlation with liver but not kidney platinum concentrations /A.A.Nanji, N.Z.Mikhael, D.J.Stewart //Arch. Intern. Med. - 1985. - Vol.145. - P. 2013-2014.
- New approaches to drug discovery and development: A mechanism-based approach to pharmaceutical research and its application to BNP7787, a novel chemoprotective agent /F.H.Hausheer, H.Kochat, A.R.Parker [et al.] //Cancer

- Chemother. Pharmacol. - 2003. - Vol.52. - P. 3-15.
- Organic cation transporter 2 mediates cisplatin-induced oto- and nephrotoxicity and is a target for protective interventions /G.Ciarimboli, D.Deuster, A.Knief [et al.] //Am. J. Pathol. - 2010. - Vol.176. - P. 1169-1180.
- Oxytocin inhibits NADPH oxidase and P38 MAPK in cisplatin-induced nephrotoxicity /L.A.Rashed, R.M.Hashem, H.M.Soliman //Biomed. Pharmacother. - 2011. - Vol.65(7). - P. 474-480.
- Poly(ADP-ribose) polymerase 1 activation is required for cisplatin nephrotoxicity /J.Kim, K.E.Long, K.Tang [et al.] //Kidney Int. - 2012. - Vol.82(2). - P. 193-203.
- Platinum organ toxicity and possible prevention in patients with testicular cancer /J.T.Hartmann, C.Kollmannsberger, L.Kanz [et al.] //Int. J. Cancer. - 1999. - Vol.83. - P. 866-869.
- PPAR alpha ligand protects during cisplatin-induced acute renal failure by preventing inhibition of renal FAO and PDC activity /S.Li, P.Wu, P.Yarlagadda [et al.] //Am. J. Physiol. Renal Physiol. - 2004. - Vol.286. - P. 572-580.
- Prevention of cisplatin-induced kidney epithelial cell apoptosis with a Cu superoxide dismutase-mimetic [copper 2 II (3,5-ditertiary-butylsalicylate)4(ethanol)4] /G.W.Wangila, K.K.Nagothu, R.Steward [et al.] //Toxicol. In Vitro. - 2006. - Vol.20. - P. 1300-1312.
- Prevention of cisplatin nephrotoxicity: State of the art and recommendations from the European Society of Clinical Pharmacy Special Interest Group on Cancer Care /V.Launay-Vacher, J.B.Rey, C.Isnard-Bagnis [et al.] //Cancer Chemother. Pharmacol. - 2008. - Vol.61. - P. 903-909.
- Production and actions of hydrogen sulfide, a novel gaseous bioactive substance, in the kidneys /M.Xia, L.Chen, R.W.Muh [et al.] //J. Pharmacol. Exp. Ther. - 2009. - Vol.329, № 3. - P. 1056-1062.
- Protection against cisplatin-induced nephrotoxicity by a carbon monoxide-releasing molecule /Y.Tayem, T.R.Johnson, B.E.Mann [et al.] //Am. J. Physiol. Renal Physiol. - 2006. - Vol.290, № 4. - P. 789-94.
- Protection against cisplatin-induced nephrotoxicity in the rat by inducers and an inhibitor of glutathione S-transferase /Y.Sadzuka, Y.Shimizu, Y.Takino [et al.] //Biochem. Pharmacol. - 1994. - Vol.48. - P. 453-459.
- Protection from toxicant-mediated renal injury in the rat with anti-CD54 antibody /K.J.Kelly, S.M.Meehan, R.B.Colvin [et al.] //Kidney Int. - 1999. - Vol.56. - P. 922-931.
- Ramesh G. p38 MAP kinase inhibition ameliorates cisplatin nephrotoxicity in mice /G.Ramesh, W.B.Reeves //Am. J. Physiol. Renal Physiol. - 2005. - Vol.289. - P. 166-174.
- Ramesh G. Salicylate reduces cisplatin nephrotoxicity by inhibition of tumor necrosis factor- α /G.Ramesh, W.B.Reeves //Kidney Int. - 2004. - Vol.65. - P. 490-498.
- Ramesh G. TNF- α mediates chemokine and cytokine expression and renal injury in cisplatin nephrotoxicity /G.Ramesh, W.B.Reeves //J. Clin. Invest. - 2002. - Vol.110. - P. 835-842.
- Reduction of acute cisplatin ototoxicity and nephrotoxicity in rats by oral administration of allopurinol and ebselen /E.D.Lynch, R.Gu, C.Pierce [et al.] //Hear Res. - 2005. - Vol.201. - P. 81-89.
- Saline, mannitol, and furosemide hydration in acute cisplatin nephrotoxicity: A randomized trial /J.T.Santoso, J.A.Lucci, R.L.Coleman [et al.] //Cancer Chemother. Pharmacol. - 2003. - Vol.52. - P. 13-18.
- Sastry J. Severe neurotoxicity, ototoxicity and nephrotoxicity following high-dose cisplatin and amifostine /J.Sastry, S.J.Kellie //Pediatr. Hematol. Oncol. - 2005. - Vol.22. - P. 441-445.
- Scott L.A. Attenuation of cisplatin nephrotoxicity by streptozotocin-induced diabetes /L.A.Scott, E.Madan, M.A.Valentovic //Fundam. Appl. Toxicol. - 1989. - Vol.12. - P. 530-539.
- Sinha V. Urinary Tubular Protein-Based Biomarkers in the Rodent Model of Cisplatin Nephrotoxicity: A Comparative Analysis of Serum Creatinine, Renal Histology, and Urinary KIM-1, NGAL, and NAG in the Initiation, Maintenance, and Recovery Phases of Acute Kidney Injury /V.Sinha, L.M.Vence, A.K.Salahudeen //J. Investig. Med. - 2013. - Vol.61(3). - P. 564-568.
- Stipanuk M.H. Sulfur amino acid metabolism: pathways for production and removal of homocysteine and cysteine /M.H.Stipanuk //Annu. Rev. Nutr. - 2004. - Vol.24. - P. 539-577.
- Tadagavadi R.K. Endogenous IL-10 attenuates cisplatin nephrotoxicity: role of dendritic cells /R.K.Tadagavadi, W.B.Reeves //J. Immunol. - 2010. - Vol.185(8). - P. 4904-4911.
- The copper influx transporter human copper transport protein 1 regulates the uptake of cisplatin in human ovarian carcinoma cells /A.K.Holzer, G.Samimi, K.Katano [et al.] //Mol. Pharmacol. - 2004. - Vol.66. - P. 817-823.
- The copper transporter Ctr1 contributes to cisplatin uptake by renal tubular cells during cisplatin nephrotoxicity /N.Pabla, R.F.Murphy, K.Liu [et al.] //Am. J. Physiol. Renal Physiol. - 2009. - Vol.296. - P. 505-511.
- The impact of diabetes mellitus on the toxicity of therapy for advanced ovarian cancer /H.Gogas, F.Shapiro, C.Aghajanian [et al.] //Gynecol. Oncol. - 1996. - Vol.61. - P. 22-26.
- The protective potential of the combination of verapamil and cimetidine on cisplatin-induced nephrotoxicity in man /D.T.Sleijffer, J.J.G.Offerman, N.H.Mulder [et al.] //Cancer. - 1987. - Vol.60. - P. 2823-2828.
- The role of Toll-like receptors in renal diseases /A.Gluba, M.Banach, S.Hannam [et al.] //Nat. Rev. Nephrol. - 2010. - Vol.6. - P. 224-235.
- Thrombotic microangiopathy and renal failure associated with antineoplastic chemotherapy /A.M.Jackson, B.D.Rose, L.G.Graff [et al.] //Ann. Intern. Med. - 1984. - Vol.101. - P. 41-44.
- Tikoo K. Rosiglitazone synergizes anticancer activity of cisplatin and reduces its nephrotoxicity in 7,12-dimethyl benz(a)anthracene (DMBA) induced breast cancer rats /K.Tikoo, P.Kumar, J.Gupta //BMC Cancer. - 2009. - Vol.9. - P. 107.
- TLR4 signaling mediates inflammation and tissue injury in nephrotoxicity /B.Zhang, G.Ramesh, S.Uematsu [et al.] //J. Am. Soc. Nephrol. - 2008. - Vol.19. - P. 923-932.
- Townsend D.M. Inhibition of gamma-glutamyl transpeptidase or cysteine S-conjugate beta-lyase activity blocks the nephrotoxicity of cisplatin in mice /D.M.Townsend, M.H.Hanigan //J. Pharmacol. Exp. Ther. - 2002. - Vol.300. - P. 142-148.
- Uptake of the anticancer drug cisplatin mediated by the copper transporter Ctr1 in yeast and mammals /S.Ishida, J.Lee, D.J.Thiele [et al.] //Proc. Natl. Acad. Sci. USA. - 2002. - Vol.99. - P. 14298-14302.
- Weekly high-dose cisplatin is a feasible treatment option: Analysis on prognostic factors for toxicity in 400 patients /F.E.de Jongh, R.N.van Veen, S.J.Veltman [et al.] //Br. J. Cancer. - 2003. - Vol.88. - P. 1199-1206.
- Wu Y.J. The chemoprotective agent N-Acetylcysteine blocks cisplatin-induced apoptosis through caspase signaling pathway /Y.J.Wu, L.L.Muldoon, E.A.Neuwelt //J. Pharmacol. Exp. Ther. - 2005. - Vol.312. - P. 424-431.
- zVAD-fmk prevents cisplatin-induced cleavage of autophagy proteins but impairs autophagic flux and worsens renal function /C.Herzog, C.Yang, A.Holmes [et al.] //Am. J. Physiol. Renal Physiol. - 2012. - Vol.303(8). - P. 1239-1250.

Йолтуховский Н.М.

ПУТИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ НЕФРОТОКСИЧНОСТИ ЦИСПЛАТИНА

Резюме. Широкое использование цисплатина, как высокоэффективного цитостатического препарата, часто ограничивается его побочным действием. Одним из осложнений терапии цисплатином является нефротоксичность. Проведенные за последние годы исследования молекулярных механизмов поражения почек цисплатином позволили изучить возможные пути коррекции этого осложнения. В данной статье основные патогенетические аспекты развития нефротоксичности цисплатина и пути ее коррекции потенциальными нефропротекторами. Испытание большинства предложенных средств протекции ограничивается экспериментальными исследованиями, поэтому окончательное решение данного вопроса все еще остается актуальным.

Ключевые слова: цисплатин, почки, нефротоксичность, коррекция.

Yoltukhivsky M.M.

WAYS OF PREVENTION OF CISPLATIN-INDUCED NEPHROTOXICITY

Summary. The widespread use of cisplatin as a highly effective cytostatic drug is often limited by its side effects. One of the complications of cisplatin based chemotherapy is nephrotoxicity. Over the past years studies of the molecular mechanisms of cisplatin-induced kidney damage allowed to research the possible ways of correction of this complication. This review presents the main aspects of the pathogenesis of cisplatin-induced nephrotoxicity and its correction by potential neuroprotectors. The test of the majority proposed means of the protection is limited by experimental studies, so the final resolution of this issue is still relevant in the future.

Key words: cisplatin, kidney, nephrotoxicity, correction.

Стаття надійшла до редакції 03.10.2013р.

Йолтухівський М.М. - к.мед.н., асистент кафедри біологічної та загальної хімії Вінницького національного медичного університету імені М.І. Пирогова; +38 067 9911341; yoltukhivskyu@i.ua

© Маєвський О.Є.

УДК:618.13-002-07-08-084

Маєвський О.Є.

Вінницький національний медичний університет імені М.І. Пирогова (вул. Пирогова, 56, м. Вінниця, Україна, 21018)

ЗАПАЛЬНІ ЗАХВОРЮВАННЯ ОРГАНІВ МАЛОГО ТАЗА (ЗЗОМТ).

ЕТИОЛОГІЧНІ ЧИННИКИ, КРИТЕРІЇ ДІАГНОСТИКИ, МЕТОДИ ЛІКУВАННЯ ТА ПРОФІЛАКТИКИ

Резюме. В нашій статті представлені сучасні дані про запальні захворювання органів малого таза, групу захворювань (самостійних нозологічних форм) верхніх відділів репродуктивного тракту жінок, яка включає в себе ендометрити, сальпінгіти, оофорити, тубо-оваріальні абсцеси і тазові перитоніти. Ці патологічні стани сприяють виникненню небезпечних ускладнень, у тому числі безпліддя. Саме тому вивчення цієї патології є надзвичайно актуальним у сучасній медицині.

Ключові слова: запальні захворювання органів малого таза, генітальний тракт, інфікування матки, вагінальна мікрофлора.

Запальні захворювання органів малого таза вражають жінок у всьому світі в епідемічних розмірах. В 60% випадків причиною ЗЗОМТ є статеві інфекції [Серов, 2003]. За даними ВООЗ (червень 2000 р.), в 65 - 70% всіх випадків були відмічені хламідіоз і гонорея (N. gonorrhoeae 40 - 50%, C. trachomatis 30%). Анаеробна флора бактеріального вагіноза і інші грампозитивні та грамнегативні анаеробні та аеробні бактерії - до 15%, грамнегативні бактерії (E. coli та ін.) - до 10-15%, мікоплазми та уреоплазма - 12-20%, Actinomyces israelii - досить часто при використанні внутрішньоматкових спіралей, trichomonas vaginalis частота виявлення значно варіює, герпес та аденовірусні інфекції - до 10%.

Мета дослідження на основі літературних даних виявити основні етіологічні фактори, сучасні діагностичні критерії, методи лікування та профілактики запальних захворювань органів малого таза (ЗЗОМТ).

За статистикою ВООЗ 40% жінок з нелікованою гонореєю або хламідійною інфекцією хворіють на за-

пальні захворювання таза, а у кожній четвертій з них виникає безпліддя. Приблизно 70 % жінок із діагнозом запальних захворювань органів малого таза - віком біля 25 років чи молодше. Більшість досліджень свідчать, що сексуально активні дівчата-підлітки мають найбільшу частоту цих захворювань [Snuth, 2002]. Запальні захворювання органів малого таза спричиняють виникненню суттєвих медичних наслідків. Короточасні симптоми включають гострий біль у тазових органах, трубно-яєчникові абсцеси, рубцювання та спайки маткових труб [Корхов, 2005], довготривалі наслідки - підвищений ризик безплідності, ектопічну вагітність, хронічний біль у тазових органах і рецидиви захворювання. Фактично запальні захворювання органів малого таза, які вважають головною причиною безплідності в усьому світі, можуть бути основною причиною зростання кількості випадків ектопічної вагітності.

Третина жінок, госпіталізованих через гострі за-