

ВЛИЯНИЕ ПРЕПАРАТА «КОНФУМИН» НА РАЗВИТИЕ МЕХАНИЗМОВ ЗАЩИТЫ КЛЕТОК ПОЧЕК ОТ ПОВРЕЖДЕНИЙ, ОБУСЛОВЛЕННЫХ ГИПОКСИЕЙ

Закржевская В.Д.¹, Беляков Д.Ю.¹, Попов Д.Ю.¹, Давыдова Е.Ю.², Талызёнок А.Д.²,
Шестакова А.В.²

¹Орловский государственный университет имени И.С. Тургенева, Орел, Россия

²Детский технопарк «Кванториум» – структурное подразделение БУОДО «Дворец
пионеров и школьников имени Ю.А. Гагарина»

esenkovitalina@gmail.com

Препарат «Конфумин», разработанный НИИ гематологии и трансфузиологии, представляет собой инфузионный раствор фумарата натрия с антигипоксическим действием для внутривенного введения. Одной из областей его применения выступают операции частичной нефрэктомии по удалению небольших локализованных злокачественных новообразований почек. Весьма важным условием успешности таких операций является временное прекращение кровоснабжения резецируемого органа, которое достигается за счет тепловой ишемии. Однако, чем дольше продолжается развивающаяся при этом гипоксия, тем больше формируется недостаток АТФ в клетках почки, на фоне которой усиливается образование активных форм кислорода и другие патологические процессы, приводящие в зависимости от степени развития к обратимым или летальным повреждениям. Достижение максимальной эффективности снижения возможных отрицательных последствий тепловой ишемии при использовании препарата «Конфумин» возможно за счет оптимизации порядка его применения, что требует детального понимания механизмов антигипоксического действия фумарата натрия.

В соответствии с описанием, препарат активизирует адаптацию клетки к недостатку кислорода путем обеспечения синтеза митохондриями АТФ в отсутствие кислорода. Для проверки такой возможности нами была использована *in vitro* модель острой гипоксии, при которой клетки культуры эпителия почек MDCK инкубировали с дитионитом натрия, способным обеспечивать низкое содержание растворенного кислорода в среде. Методом конфокальной микроскопии с использованием флуоресцентного зонда TMRM было выявлено, что в условиях удаления кислорода дальнейшее внесение, блокирующего АТФ-синтазу олигомицина А приводит к деполяризации митохондрий, что говорит о работе фермента в инверсном режиме и исключает образование макроэрга. Таким образом, гипотеза о восстановлении АТФ-синтезирующей функции митохондрий не работает как минимум в экспериментах *in vitro*. Стоит отметить, что при этом фумарат натрия все-таки приводит к увеличению митохондриального мембранного потенциала, что в свою очередь обуславливает кратковременный рост скорости образования активных форм кислорода (АФК).

Последний факт наряду со способностью как фумарата, так и сукцината блокировать HIF-пролилгидроксилазы позволяет предположить, что механизм действия «Конфумина» может быть связан с накоплением фактора HIF1 α . С целью проверки данной гипотезы с применением зонда VEGF методом флуоресцентной микроскопии мы выяснили, что в условиях нормоксии фумарат натрия приводит к существенному закислению цитоплазмы клеток, что может выступать косвенным подтверждением усиления реакций гликолиза с накоплением лактата. А значительное увеличение скорости накопления клетками флуоресцентного аналога глюкозы 2-NBDG свидетельствует о повышенном уровне глюкозных транспортеров, положительная регуляция экспрессии генов которых, так же, как и генов ключевых ферментов гликолиза, характерна для фактора HIF1 α .

Таким образом, в условиях моделирования гипоксии *in vitro* фумарат натрия не восстанавливает функцию синтеза АТФ митохондриями, но за счет стимулирования образования АФК, а также ингибирования HIF-пролилгидроксилаз ведет к закислению цитоплазмы клеток и увеличению трансмембранного транспорта глюкозы, что говорит о возможной стабилизации HIF1 α и активации соответствующих клеточных механизмов защиты от гипоксии.