

УДК 615.065.616.61.002:599.323.4.061.62

**КОРЕКЦІЇ ГЕНТАМІЦИНОВОЇ НЕФРОПАТІЇ ШЛЯХОМ ВВЕДЕННЯ БУРШТИНОВОЇ КИСЛОТИ ТА ПРЕДУКТАЛУ У БІЛИХ ЩУРІВ***Владимирова М.П., Котюжинська С.Г., Корнеєнко Т.В., Кругман І.С.**Одеський державний медичний університет*

Відомо, що антибіотики (АБ), зокрема гентаміцин (Г), викликають розвиток медикаментозних нефропатій [1,2,11,12,13,14], що обумовлено як їх токсичністю, так і переважним виведенням із організму нирками шляхом фільтрації та секреції [12,13,114]. Нами показано, що Г після внутрішньоочеревинного однократного введення у терапевтичній дозі викликає значну протеїнурію, що свідчить про ураження нирок, переважно проксимальних канальців, та одночасно суттєво знижує клубочкову фільтрацію (КФ) [3]. За результатами наших досліджень, у клініці домінують наслідки зменшення КФ, що відбувається за механізмом клубочково-канальцевого балансу [5,6], проявом чого є ретенційна азотемія аж до розвитку гострої ниркової недостатності [3]. Відомо, що АБ викликають недостатність мітохондрій, яка згідно генетичній класифікації мітохондріальних хвороб за D. De Vivo, 1993, відноситься до набутої (вторинної). Мітохондріальні порушення, які обумовлені порушенням їх структури або функції, призводять до енергетичної недостатності клітини та порушення трансепітеліального транспорту іонів і органічних речовин у нирках [6,8]. Ці результати дозволили нам припустити, що використання метаболітів циклу Кребса, здатних позитивно впливати на енергообмін у нирках [9,10], може зменшити ступінь ниркових порушень. Раніше з цією метою ми успішно використовували бурштинову кислоту (БК) при сулемовій нефропатії [4]. Це дало нам змогу припустити можливу ефективність використання БК для метаболічної корекції енергетичного обміну та функцій нирок при гентаміциновій нефропатії. Також, існують малочисленні дані за позитивний вплив предукталу (ПР) на функцію нирок за рахунок відновлення пулу енергетичних фосфатів [5,7]. Логічним було б припустити, що більш ефективним напрямком фармакотерапії гентаміцинової нефропатії є сумісне використання препаратів, які стабілізують синтез макроергів

(предуктал), з одночасним використанням речовин, та є енергетичним субстратом циклу Кребса мітохондрій (бурштинова кислота).

**Метою дослідження** було вивчення функціонального стану нирок білих щурів та механізмів порушення процесів КФ та після курсового (протягом семи днів) введення Г та ефективності використання БК та ПР для корекції токсичної нефропатії.

**Методика**

Експеримент проводили на нелінійних білих щурах-самцях масою 80-90 г за умов індукованого водного діурезу. Тваринам 1 серії дослідів (n=10) гентаміцин вводили внутрішньоочеревинно один раз на добу у дозі 10 мг/кг маси тіла, що відповідає терапевтичній дозі препарату [13, 17], впродовж 7 днів. Щурам 2 серії дослідів (n=10) впродовж 3 діб вводили БК, нейтралізовану 10% розчином NaOH, із розрахунку 0,14 ммоль/л [4, 6] підшкірно сумісно з предукталом у дозі 0,5 мг/100 г маси тіла внутрішньоочеревинно один раз на добу за умов індукованого водного діурезу та гентаміцин у дозі 10 мг/100 г маси тіла внутрішньоочеревинно однократно. Контрольній групі щурів (n=10) внутрішньоочеревинно вводили воду для ін'єкцій. Сечовидільну і екскреторну функцію нирок вивчали на 7 та 3 добу після введення тваринам у шлунок дистильованої води у кількості 5% від маси тіла за допомогою металевого зонда з подальшим збиранням сечі у метаболічних клітках на протязі 2 годин, після чого проводили декапітацію тварин під ефірним наркозом та забір крові. Визначали кількість отриманої сечі, концентрацію загального білка у сечі та креатинину плазми крові та сечі визначали на спектрофотометрі «СФ – 46».

Клубочкову фільтрацію розраховували за кліренсом ендогенного креатинину; також визначали екскрецію білка відносно екскреції креатинину і при розрахунку на 1 мл КФ. Поряд з цим визначали реабсорбцію і екскретуєму фракцію осмотично

Таблиця 1

Показники функції нирок у щурів 1 та 2 серій дослідів за умов індукованого водного діурезу, M±m

Вивчаємі показники	Контроль, n=10	Серія 1, n=10	Серія 2, n=10
Маса, г	87,00±2,00	83,00±1,53	83,00±1,53
Діурез, мл/2год	3,36±0,16	0,89±0,04 p<0,001	1,47±0,38 p <sup>1</sup> <0,001
Діурез, мл/1год/100гр	1,92±0,09	0,54±0,03 p<0,001	0,88±0,04 p <sup>1</sup> <0,001 p <sup>2</sup> <0,001
Діурез,%	77,36±3,67	21,64±1,21 p<0,001	35,06±1,67 p <sup>1</sup> <0,001 p <sup>2</sup> <0,001
Концентрація білку, мг/мл	0,01±0,0007	0,52±0,007 p<0,001	0,12±0,009 p <sup>1</sup> <0,001 p <sup>2</sup> <0,001
Екскреція білку, г/год	0,02±0,01	0,28±0,02 p<0,001	0,11±0,01 p <sup>1</sup> <0,001 p <sup>2</sup> <0,001
Креатинин сечі, мкмоль/л	1135,90±31,25	934,25±19,46 p<0,001	2042,40±112,82 p <sup>1</sup> <0,001 p <sup>2</sup> <0,001
Екскреція креатинину, мкмоль/год	2,16±0,05	0,50±0,03 p<0,001	1,77±0,08 p <sup>1</sup> <0,001 p <sup>2</sup> <0,001
Ucr/Pcr	16,39±0,72	5,03±0,11 p<0,001	20,33±1,38 p <sup>1</sup> <0,05 p <sup>2</sup> <0,001

Примітка: p – показник достеменності серії 1 відносно контролю, p<sup>1</sup> показник достеменності серії 2 відносно контролю, p<sup>2</sup> показник достеменності серії 2 відносно серії 1, n — число спостережень.

Таблиця 2

Стан клубочкової фільтрації та удільної реабсорбції у щурів 1 та 2 серій дослідів за умов індукованого водного діурезу, M±m

Вивчаємі показники	Контроль, n=10	Серія 1, n=10	Серія 2, n=10
Кліренс креатинину, мкл/год	31,08±0,80	2,46±0,34 p<0,001	17,47±0,97 p <sup>1</sup> <0,001 p <sup>2</sup> <0,001
Кліренс креатинину, мкл/хв/100г	518,00±13,31	45,20±2,44 p<0,001	270,15±12,96 p <sup>1</sup> <0,001 p <sup>2</sup> <0,001
Креатинин плазми, мкмоль/л	69,80±1,37	185,10±1,13 p<0,01	101,60±3,24 p <sup>1</sup> <0,001 p <sup>2</sup> <0,001
Екскреція білку/екскреція креатинину, мг/мкмоль	0,01±0,001	0,56±0,02 p<0,001	0,06±0,006 p <sup>1</sup> <0,001 p <sup>2</sup> <0,001
Екскреція білку/КФ, мкмоль/ 1 мл КФ	(0,62±0,04)10 <sup>-3</sup>	0,10±0,002 p<0,001	(6,14±0,69)10 <sup>-3</sup> p <sup>1</sup> <0,001 p <sup>2</sup> <0,001
Реабсорбція H <sub>2</sub> O, %	93,79±0,29	80,08±0,43 p<0,001	94,90±0,37 p <sup>1</sup> <0,05 p <sup>2</sup> <0,001
Екскретуєма фракція H <sub>2</sub> O, %	6,21±0,29	19,92±0,43 p<0,001	5,10±0,37 p <sup>1</sup> <0,05 p <sup>2</sup> <0,001

Примітка: p – показник достеменності серії 1 відносно контролю, p<sup>1</sup> показник достеменності серії 2 відносно контролю, p<sup>2</sup> показник достеменності серії 2 відносно серії 1, n — число спостережень.

вільної води [11]. Статистичну обробку даних проводили за допомогою комп'ютерної програми „Exel 7.0». У таблицях ступінь достовірності вказана тільки для статистично вагомої різниці отриманих показників (p – не більше 0,05).

### Результати дослідження

Проведені дослідження (табл. 1) показали достеменне (p<0,001) зменшення діурезу як у абсолютних та відносних величинах, так і при розрахунку на 100 г маси тіла у 3 рази порівняно з контролем у щурів 1 серії, а у 2 рази у тварин 2 серії. Між тим, дані показники достеменно значно покращувались у щурів, яким вводили БК та ПР, порівняно із тваринами, яким вводили Г. У сечі тварин при гентаміциновій нефропатії відмічено різке достеменне (p<0,001) підвищення концентрації білку (у 52 рази) та його екскреції (у 14 разів) відповідно до контролю. Слід відмітити, що вищенаведені показники у щурів 2 серії також залишались вищими (у 12 та 5,5 разів відповідно) порівняно з контролем, але суттєво зижувались (у 4 та 2,5 рази відповідно) порівняно зі щурами, яким вводили лише Г.

Цікавою була динаміка змін концентрації креатинину сечі, яка достеменно

( $p < 0,001$ ) зменшувалась у щурів 1 серії та збільшувалась у щурів 2 серії. Аналогічні зміни спостерігались зі сторони концентраційного індексу креатинину ( $U_{cr}/P_{cr}$ ), показники якого достеменно ( $p < 0,001$ ) знижувались у щурів 1 серії та незначно, але достеменно ( $p < 0,05$ ) збільшувались у щурів 2 серії дослідів, що свідчить за відповідне зменшення та збільшення реабсорбції на рівні дистальних звивистих каналців або збиральних трубочках. Екскреція креатинину менш вагомо знижувалась у тварин 2 серії порівняно з контролем, ніж у щурів 1 серії. У цілому, виявлені зміни показників екскреторної функції нирок свідчать за порушення ниркових процесів – КФ та каналцевої реабсорбції, менш виражені у щурів, яким вводили БК та ПР.

Подальше дослідження функціонального стану нирок (табл. 1.2) виявило різке достеменно ( $p < 0,001$ ) зниження КФ за кліренсом ендogenous креатинину як у абсолютних величинах, так і при розрахунку на 100 г маси тіла у щурів обох груп порівняно з контролем. Це, в свою чергу, призвело до достеменного збільшення концентрації креатинину у плазмі крові. Але, слід відмітити, що у тварин, яким вводили БК та ПР спостерігалось менш вагоме збільшення даних показників, ніж у тварин, яким вводили Г впродовж 7 діб (у 2 і 1,5 рази у щурів 2 серії та 12 і 2,7 разів у щурів 1 серії).

Встановлено менш вагоме достеменно ( $p < 0,001$ ) збільшення показників удільної протеїнурії при розрахунку екскреції білку на одиницю екскреції креатинину (у 6 разів) та на 1 мл КФ (у 10 разів) у тварин 2 серії порівняно з контролем ніж у щурів 1 серії (у 56 та 62 рази відповідно), що вказує на суттєве зменшення втрати білку кожним функціонуючим нефроном у щурів, яким вводили БК та ПР, і є доказом зменшення пошкодження епітелію проксимальних каналців, де проходить реабсорбція профільтрованого білку. Цікавим є той факт, що реабсорбція води незначно, але достеменно ( $p < 0,05$ ) підвищувалась, а екскреція води знижувалась, що свідчить за нормалізацію виведення води із організму щурів 2 серії дослідів. Тоді як у щурів при гентаміциновій нефропатії відмічена протилежна тенденція щодо виведення води, що вказує на її затримку в організмі піддослідних тварин.

## Висновок

Отримані результати щодо сумісної дії БК, як енергетичного субстрату, та ПР, як стабілізатора синтезу макроергів, в умовах пошкодження клітин нирок на прикладі гентаміцинової нефропатії свідчать про позитивний вплив даних препаратів на динаміку ниркових функцій в цілому, і, особливо, на стан реабсорбції у проксимальних каналцях, що виявляється у зменшенні показників протеїнурії із вторинною нормалізацією КФ, яка залежить від ступеня пошкодження нефрону, що призводить до зменшення азотемії та інших проявів гострої ниркової недостатності. Усе вищенаведене дає змогу рекомендувати для апробації використання БК та ПР для корекції порушених ниркових функцій у клінічній практиці при токсичних нефропатіях, індукованих гентаміцином, та, можливо, іншими антибіотиками.

## Список літератури.

1. Берязняков И.Г. Клинико-фармакологическая характеристика аминогликозидов (лекция) // Клиническая антибиотикотерапия, -2002. — № 5(19). — С. 18-24.
2. О.П.Вікторов, В.У. Коваленко, І.О. Логінов, В.П. Яйченя Побічна дія антибіотиків аміноглікозидів: гентаміцин // Сучасні проблеми токсикології. — 2002. — №3. — С.72-76.
3. Владимірова М.П. Механізми пошкодження и компенсації почек при гентаміцинової нефропатії / Матер. наукової конф. „IV — читання ім. В.В. Підвисоцького»: Тези доп. — Одеса, 2005. — С.29.
4. Владимірова М.П., Топор О.А., Савицький І.В. Вплив бурштинової кислоти на енергетичний обмін нирок білих щурів при експериментальній сулемовій нефропатії // Клінічна та експериментальна патологія. IV національний конгрес патологістів України з міжнародною участю. — 2004.— ТIII, №2, Ч.2. — 364-368.
5. Возіанов О.Ф., Гоженко А.І., Федорук О.С. Гостра ниркова недостатність. — Одеса: Одес. Держ. мед. ун-т, 2003. — 376с.
6. Гоженко А.И. Энергетическое обеспечение основных почечных функций и

- процессов в норме и при повреждении почек: Автореф. дис. ... докт. мед. наук. – Киев, 1987. – 37с.
7. Гоженко А.И., Федорук А.С. Влияние предуктала на развитие и течение острой почечной недостаточности // Нефрология. – 2000. – Т.4, №1. – С.67-71.
  8. Ершова С.А. Дисфункция митохондрий у детей (обзор литературы) // Нефрология и диализ. – 2003. — Т.5, №4. – С.344-353.
  9. Коваленко А., Белякова Н., Романцов М. и др. Фармакологическая активность янтарной кислоты и ее лекарственные формы // Врач. – 2000. — №4. – С.26-27.
  10. Олійник С.А. До механізму мембранотропної, антиоксидантної та антитоксичної дії натрію сукцинату // Современные проблемы токсикологии. – 2001. — №3. – С.24-26.
  11. Наточин Ю.В. Физиология почки: формулы и расчеты. – Ленинград: Наука, 1974. – 59 с.
  12. Потапова А.В., Дзгоева Ф.У., Кутырина И.М. и др. Тубулоинтерстициальные нарушения при нефротоксическом действии антибиотиков // Урология и нефрология. – 1995. — №3. – С.11-14.
  13. Appel G. B. Aminoglycoside nephrotoxicity // Am. J. Med. – 1990. – Vol. 88, №3. – P. 16-20.

14. Mingeot-Leclerq M., Tulkens P.M. Aminoglycosides: nephrotoxicity. Antimicrob. Agents Chemother. 1999; 43: 1003-1012.

#### Резюме

#### КОРРЕКЦИИ ГЕНТАМИЦИНОВОЙ НЕФРОПАТИИ У БЕЛЫХ КРЫС ПУТЕМ ВВЕДЕНИЯ ЯНТАРНОЙ КИСЛОТЫ И ПРЕДУКТАЛА

*Владими́рова М.П., Котюжи́нская С.Г., Корнеенко Т.В., Кругман И.С.*

Проведенные исследования дают возможность рекомендовать для апробации использование янтарной кислоты и предуктала для коррекции нарушенных почечных функций в клинической практике при токсических нефропатиях, индуцированных гентамицином, а, возможно, и другими антибиотиками.

#### Summary

#### CORRECTIONS OF GENTOMYCINE-INDUCED NEPHROPATHY AT WHITE RATS BY INTRODUCTION OF THE AMBER ACID AND PREDUCTAL

*Vladimirova M.P., Kotuzhinskaya S.G., Korneenko T.V., Krugman I.S.*

The researches carried out enable to recommend for the further study the use of amber acid and preductal with the aim to correct damaged renal functions in clinical practice at toxic nephropathies, induced by gentamycine, and, probably, the other antibiotics.

УДК 612.014.462.1.612.46:616.61.002:615.009:547.412.133

### ОСМОРЕГУЛИРУЮЩАЯ ФУНКЦИЯ ПОЧЕК ПРИ ТОКСИЧЕСКИХ НЕФРОПАТИЯХ, ИНДУЦИРОВАННЫХ ЧЕТЫРЕХХЛОРИСТЫМ УГЛЕРОДОМ

*Гончарова Л.В., Кузьменко И.А.*

*Одесский государственный медицинский университет*

Физиологические механизмы гепатorenального взаимодействия являются важным звеном поддержания ионного, осмотического и волемиического гомеостаза организма человека и животных. Кроме того, данные экспериментальных исследований дают основание полагать, что параметры осмотического гомеостаза, во многом, допустимо рассматривать как результат закономерного распределения важнейших осмолитов (натрия, калия, хлора, остатка угольной кислоты и мочевины) во

внеклеточном и внутриклеточном секторах водного бассейна организма. Вместе с тем, особенность кровотока печени состоит в том, что в ее портальную вену непосредственно поступают органические и неорганические вещества, всасываемые в просвете кишечника, включая продукты ферментного распада углеводов и белков. Таким образом, логично допустить, что величина осмоляльности плазмы крови является важным фактором, оказывающим существенное влияние на функциональное