

ВПЛИВ ПРИРОДНОГО АДСОРБЕНТУ ЦЕОЛІТУ НА ВИРАЗНІСТЬ ГІПЕРАЗОТЕМІЇ У ЩУРІВ

Л.В.Яковлева, Є.О.Ковальова, Ю.Б.Лар'яновська

Національний фармацевтичний університет

Ключові слова: гостра ниркова недостатність; гіперазотемія; ентеросорбція; цеоліт

Наведені дані експериментального вивчення гіпоазотемічної дії природного адсорбенту цеоліту у порівнянні з препаратами "Ентеросгель" та "Полісорб". Дослідження проводились за умов гострої ниркової недостатності у білих нелінійних щурів, викликаній внутрішньом'язовим введенням 50% розчину гліцеролу. Результати дослідження свідчать про значне зниження у щурів, що отримували лікування, рівня азотовмісних речовин та покращення морфологічної структури нирок при гістологічному дослідженні. Проведені дослідження дозволили обрати ефективну дозу цеоліту, яка склала — 100 мг/кг. Відсутність впливу на діурез та показники сечі можна пояснити здатністю ентеросорбентів виводити уремічні токсини з організму через шлунково-кишковий тракт за рахунок механізмів компенсації азотовивідної функції нирок. Отримані дані свідчать про доцільність подальшого експериментального вивчення природного мінералу цеоліту як засобу з гіпоазотемічною дією.

Пошкодження нирок відносять до тяжких захворювань. Це обумовлено тим, що нирки є основним органом у підтримці нормального гомеостазу організму і відповідають за виведення продуктів обміну, регулюють водно-сольовий обмін, забезпечують кислотно-лужні властивості крові [12]. Ниркові захворювання не відносяться до найбільш розповсюджених хвороб, тому що не завжди своєчасно діагностуються, але за частотою виникнення та тяжкістю перебігу займають одне з провідних місць. Приблизно 50% випадків гострої ниркової недостатності закінчуються летальністю [1]. На дану нозологію часто страждають працездатні члени суспільства та діти. Існує велика ймовірність переходу гострого стану у хронічний при відсутності своєчасної та ефективної терапії. Пошкодження нирок може бути аутоімунним, інфекційним, токсичним, гемоциркуляторної природи, результатом впливу лікарських засобів та частим ускладненням розповсюджених

хронічних захворювань, таких як цукровий діабет та артеріальна гіпертензія. Найчастішою причиною смерті від цукрового діабету є діабетична нефропатія [14].

Токсикоз є важливим фактором впливу на перебіг та завершення багатьох захворювань, у тому числі й нефрологічних. Пошкодження нирок перешкоджає елімінації токсичних продуктів, накопичення яких призводить до уремічної ендогенної інтоксикації [6]. Нирки — один з основних шляхів виведення продуктів метаболізму білка, тому першим та найбільш виразним симптомом при їх ушкодженні є гіперазотемія. Корекція гіперазотемії забезпечується застосуванням методів детоксикації. Серед консервативних методів детоксикації організму поширення набув метод ентеросорбції завдяки простоті, безпечності та економічності [7, 10]. Протоколи лікування ниркової недостатності за МКХ-10 (N18) включають застосування ентеросорбентів, які використовуються на додіалізованому етапі терапії за встановленою схемою.

З огляду на це актуальним є пошук нових ефективних та безпечних ентеросорбентів та вивчення їх впливу на експериментальну ниркову патологію.

Метою даної наукової роботи було дослідження ефективності застосування природного адсорбенту цеоліту при гострому пошкодженні нирок, що супроводжується виразною гіперазотемією, та обрання дози, яка має перевагу над препаратами порівняння. Вибір даної моделі обумовлений її високою відтворюваністю та виразністю уремічної інтоксикації, на зниження якої спрямоване застосування ентеросорбентів [15].

Матеріали та методи

Дослідження було проведено на базі ЦНДЛ НФаУ під керівництвом проф. Л.В.Яковлевої. Досліди проводили на безпородних щурах самцях, вирощених у віварії ЦНДЛ НФаУ, який обладнано відповідно до існуючих санітарно-гігієнічних норм. Дослідних тварин утримували у стандартних санітарних умовах. Під час експерименту тварини знаходилися у кімнаті для проведення випробувань при $t^{\circ}=20-25^{\circ}\text{C}$, вологості не більше 55%, природному світ-

Таблиця 1

Вплив дослідних препаратів на показники азотистого обміну у сироватці крові щурів на тлі гострої ниркової недостатності (n = 56)

Експериментальна група	Креатинін, мкмоль/л	Сечовина, ммоль/л	МСМ, од.
Негативний контроль	103,12±4,59	3,68±0,13	0,221±0,004
Позитивний контроль	271,56±29,00*	21,51±2,48*	0,385±0,023*
Цеоліт, 50 мг/кг	167,5±29,9*	11,16±2,93*/**	0,281±0,023**
Цеоліт, 100 мг/кг	123,43±6,23**	9,09±0,88*/**	0,264±0,009**
Цеоліт, 200 мг/кг	186,4±16,9*	16,01±1,76*	0,264±0,012**
Цеоліт, 500 мг/кг	251,2±17,6*	22,04±2,82*	0,331±0,027*
Полісорб, 200 мг/кг	159,9±14,8*	14,4±1,99*	0,247±0,007**
Ентеросгель, 200 мг/кг	188,5±31,3*	12,69±1,78*	0,282±0,021**

Примітки:

- 1) * — відхилення показника статистично значуще щодо показника групи негативного контролю, $p < 0,05$ (за критерієм Newman-Keuls test);
 2) ** — відхилення показника статистично значуще щодо показника групи позитивного контролю, $p < 0,05$ (за критерієм Newman-Keuls test).

ловому режимі “день — ніч” [4]. Дослідження проведені з дотриманням правил біоетики — гуманного поводження з тваринами згідно з положеннями Європейської конвенції по захисту лабораторних тварин (м. Страсбург, 1986 р.).

Об'єктом дослідження був препарат “Цеоліт” на основі глинистого природного мінералу цеоліту закарпатського родовища. Як референс-препарати використовували ентеросорбенти “Ентеросгель” та “Полісорб”.

На основі попередніх досліджень встановлено відсутність по-

зитивного впливу на перебіг ниркової патології при застосуванні цеоліту та препаратів порівняння у дозах, що мали високу активність при моделюванні захворювань шлунково-кишкового тракту (ШКТ). Тому були проведені скринінгові дослідження для встановлення необхідного рівня доз.

При пошуку найбільш ефективної дози вивчали цеоліт у дозах 50, 100, 200 та 500 мг/кг. Вибір ефективної дози референс-препаратів “Ентеросгель” та “Полісорб” проводили в окремій серії досліджень, де була встановлена

доза — 200 мг/кг. Сорбційні властивості препаратів в умовах гострої ниркової недостатності вивчали на 56 щурах масою 200-230 г, яких розподілили на 8 груп. Перед проведенням експерименту тварини пройшли акліматизацію у кімнаті для проведення дослідів. Гостру ниркову недостатність відтворювали шляхом внутрішньом'язового введення 50% розчину гліцеролу на фізіологічному розчині у дозі 10 мл/кг порівну у обидва стегна [2, 5, 13]. Лікування отримували тварини 3-6 груп через годину після введення гліцеролу 1 раз на добу протягом наступних двох діб. Групи негативного та позитивного контролю отримували еквівалентний об'єм носія. На другу добу вивчали функціональний стан нирок за умов водного навантаження протягом двох годин. Рівно через 48 год після відтворення патології тварин виводили з експерименту шляхом декапітації під ефірним наркозом [5]. Оцінювали виразність гіперазотемії за рівнем сечовини та креатиніну у сироватці крові. Проводили гістологічне дослідження нирок тих щурів, що отримували цеоліт у дозах 100 та 200 мг/кг. Отримані в експериментах показники ефективності статистично обробляли методом варіаційної статистики на рівні значущості $p < 0,05$ (вираховували середнє арифметичне та його стандартну похибку). Статистичні висновки при порівнянні рядів експериментальних даних отримували на основі однофакторного дисперсійного аналізу з застосуванням критеріїв Ньюмена-Кейлса, Манна-Уїтні [3, 8].

Результати та їх обговорення

При спостереженні за тваринами після відтворення патології було зафіксовано різке погіршення стану, виділення крові з сечею. Протягом наступних двох діб тварини були адинамічними, кволими, не з'їдали добову норму корму. Встановлено, що викликає патологія супроводжувалась тяжкою гіперазотемією, на що вказують підвищення рівня креати-

Таблиця 2

Вплив дослідних препаратів на показник масових коефіцієнтів нирок щурів на тлі гострої ниркової недостатності (n = 42)

Експериментальна група	Масовий коефіцієнт правої нирки, г	Масовий коефіцієнт лівої нирки, г
Негативний контроль	0,322±0,014	0,327±0,011
Позитивний контроль	0,439±0,010*	0,447±0,017*
Цеоліт, 100 мг/кг	0,362±0,007*/**	0,365±0,007*/**
Цеоліт, 200 мг/кг	0,387±0,007*/**	0,384±0,013*/**
Полісорб, 200 мг/кг	0,438±0,013*	0,441±0,017*
Ентеросгель, 200 мг/кг	0,368±0,007*/**	0,375±0,008*/**

Примітки:

- 1) * — відхилення показника статистично значуще щодо показника групи негативного контролю, $p < 0,05$ (за критерієм Newman-Keuls test);
 2) ** — відхилення показника статистично значуще щодо показника групи позитивного контролю, $p < 0,05$ (за критерієм Newman-Keuls test).

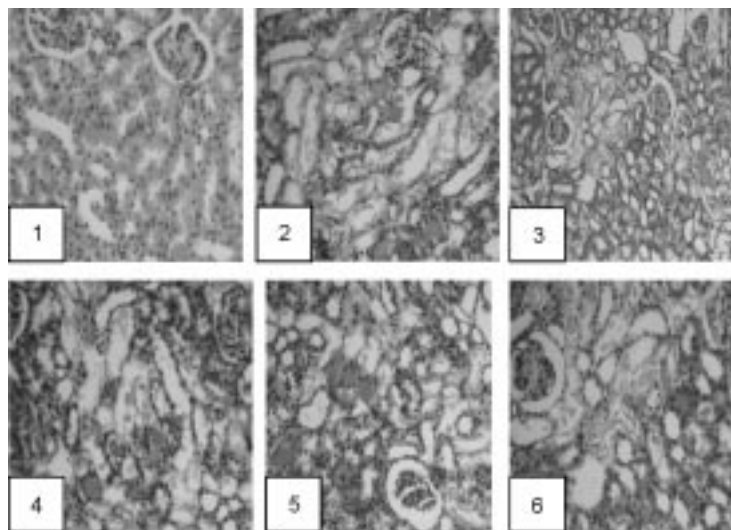


Рис. 1. Порівняння стану звивистих каналців нефронів у корковій зоні нирок щурів різних дослідних груп на тлі гострої ниркової недостатності, викликаній введенням гліцеролу. Гематоксилін-еозин. $\times 200$.

- 1 — нормальний стан звивистих каналців у інтактних щурів;
 2 — великоосередковий та тотальний некроз звивистих каналців у щурів групи позитивного контролю; осередковий некроз звивистих каналців у щурів, що отримували: 3 — цеоліт у дозі 100 мг/кг;
 4 — цеоліт у дозі 200 мг/кг; 5 — "Ентеросгель" у дозі 200 мг/кг;
 6 — "Полісорб" у дозі 200 мг/кг.

ніну крові у 2,4 рази, сечовини — у 5,4 рази, середньомолекулярних пептидів (молекул середньої маси (МСМ)) — у 1,7 рази у сироватці тварин групи позитивного контролю (ПК). Застосування ентеросорбції зменшує рівень показників азотистого обміну всіх

дослідних груп, але найвиразніше та статистично значуще знижується інтоксикація при застошуванні цеоліту у дозі 100 мг/кг. Про це свідчить зниження рівня креатиніну на 40%, сечовини — на 47%, МСМ — на 28% ($p < 0,05$) відносно показників ПК (табл. 1).

При дослідженні екскреції креатиніну, сечовини та таких показників як швидкість клубочкової фільтрації та каналцева реабсорбція, усі досліджувані ентеросорбенти суттєвого впливу не виявили, що вказує на механізм дії, який обумовлений здатністю зв'язувати та виводити токсичні уремичні речовини з організму ентеральним шляхом. При порушенні функціонування ниркового апарату збільшується роль ШКТ як вивідної системи. Важливою є компенсаторна функція органів травлення — підвищення екскреції азотистих продуктів слизовою оболонкою шлунка — як екстраренальний механізм компенсації порушеної азотовивідної функції нирок [6].

Таким чином, зниження виразності гіперазотемії пояснюється тим, що токсичні продукти обміну виводяться через ШКТ, забезпечуючи при цьому підтримку гомеостазу.

Зменшення навантаження на нирки дослідних тварин, що отримували лікування, підтверджує вплив на показник масових коефіцієнтів (МК) органів по відношенню до контрольної патології, окрім дослідної групи, тварини

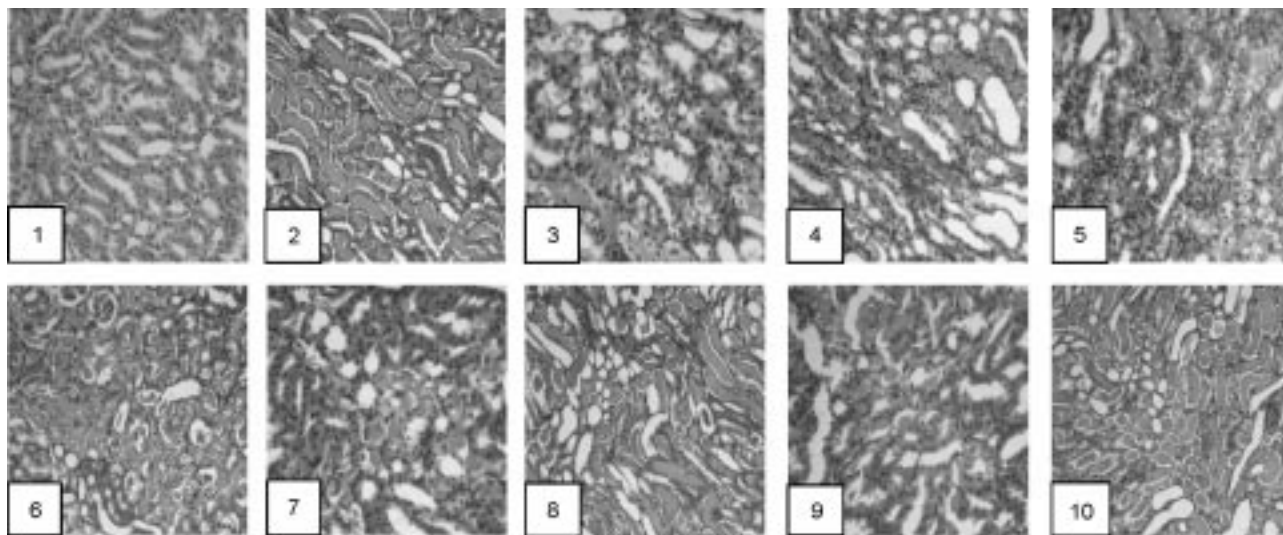


Рис. 2. Порівняння стану каналців нефрону у кортико-медулярній зоні нирок щурів різних дослідних груп на тлі гострої ниркової недостатності, викликаній введенням гліцеролу. Гематоксилін-еозин. $\times 200$.

- 1 — нормальний стан каналців кортико-медулярної зони; 2 — обструкція каналців гемоглобіновими циліндрами у щурів групи позитивного контролю; стан епітелію та обструкції каналців у щурів, що отримували: 3-4 — цеоліт у дозі 100 мг/кг; 5-6 — цеоліт у дозі 200 мг/кг; 7-8 — "Ентеросгель" у дозі 200 мг/кг;
 9-10 — "Полісорб" у дозі 200 мг/кг. Варіанти зміни епітелію та обструкції каналців кортико-медулярної зони гемоглобіновими циліндрами (3, 4, 5, 7, 9 — вакуольна дистрофія, поодинокі циліндри; 6, 8, 10 — різні за розміром ділянки з закупоркою просвіту каналців).

якої отримували препарат порівняння "Полісорб" (табл. 2).

З метою підтвердження позитивного впливу застосування досліджуваних препаратів не тільки на показники крові, а й на морфоструктуру нирок було проведено гістологічне дослідження.

Покращення морфоструктури нирок підтверджує зменшення некротичних проявів у системі каналців нирки порівняно з нелікованими тваринами. У групі позитивного контролю некротичне ураження торкалося звивистих каналців нефронів, коливалося у різних шурів у межах групи від тотального до великоосередкового. У значній більшості некротизованих каналців була видна деструкція базальних мембран (тубулорексис), що можна побачити на рис. 1.2. Збережені одиничні звивисті каналці, каналці кортико-медулярної зони були розширені, просвіт їх закупорено гомогенними еозинофільними циліндрами (рис. 2.2). Епітелій таких каналців часто був

сплошеним, спостерігалися його злушення. Аналогічні закупорюючі маси видні і у просвіті прямих каналців мозкового шару та збіральних трубочок (рис. 2.2) [9, 11]. У тварин дослідних груп, що отримували лікування, порівняно з контрольною патологією некроз каналців здебільшого не супроводжувався деструкцією базальної мембрани, доволі значна кількість звивистих каналців зберігала нормальний стан епітелію (рис. 1.3-1.6). У кортико-медулярній зоні виразно зменшена кількість каналців, закупорених циліндрами, епітелій каналців збережено, він часто перебував у стані вакуольної дистрофії (рис. 2.3-2.10). З метою порівняння дослідних груп застосовували бальну систему за ступенем виразності некротичних пошкоджень. Згідно з прийнятою схемою оцінки ураження каналцевої системи нефронів у шурів групи позитивного контролю становило 3,50 бали, у той час як у групі, де тварини отримували цеоліт у дозі

100 мг/кг, — 2,37 бали, цеоліт у дозі 200 мг/кг, — 2,66 бали, "Ентеросгель" у дозі 200 мг/кг, — 2,42 бали, "Полісорб" у дозі 200 мг/кг, — 2,66 бали, що повністю підтверджує отримані результати за біохімічними показниками крові.

ВИСНОВКИ

Таким чином, на тлі гострої ниркової недостатності цеоліт у дозі 100 мг/кг виразно знижує гіперазотемію, що є одним з необхідних заходів у лікуванні хвороб нирок, забезпечує підтримку нормального гомеостазу та у деяких випадках при своєчасному застосуванні може відстрочити процедуру гемодіалізу. Безумовно застосування даного методу лікування не може використовуватись як монотерапія ниркової патології, а як і всі захворювання потребує комплексної терапії у поєднанні з низькобілковою дієтою, корекцією електролітних розладів, кислотно-основного гомеостазу та лікуванням супутніх захворювань.

ЛІТЕРАТУРА

1. Аракелян Н.Г., Штриголь С.Ю. //Вісник фармації. — 2005. — №4. — С. 52-54.
2. Герасев А.Д., Луканина С.Н., Святаш Г.А. и др. //Нефрол. и диализ. — 2000. — Т. 2, №4. — С. 25-27.
3. Гланц С. Медико-биологическая статистика / Пер. с англ. — М.: Практика, 1998. — 459 с.
4. Доклінічні дослідження лікарських засобів: Метод. рекомендації. / Під ред. О.В.Стефанова. — К.: Авіценна, 2001. — 528 с.
5. Назаренко М.Е., Штрыголь С.Ю., Слободин В.Б. //Эксперим. и клин. фармакол. — 2003. — Т. 66, №6. — С. 29-31.
6. Нікула Т.Д., Мойсеєнко В.О., Кармазіна О.М. //Практика та досвід. — 2003. — №4. — С. 69-71.
7. Пентюк О.О., Волощук Н.І., Машевська О.В. //Рациональная фармакотерапия. — 2009. — №1 (10). — С. 21-27.
8. Реброва О.Ю. Статистический анализ медицинских данных. Применение пакета прикладных программ STATISTICA. — 3-е изд. — М.: МедиаСфера, 2006. — 312 с.
9. Струков А.И. Патологическая анатомия. — М.: Медицина, 1971. — С. 424-426.
10. Таран О.І. //Мистецтво лікування. — 2004. — №2. — С. 21-25.
11. Тареев Е. М. Нефриты. — М.: Медгиз, 1958. — С. 112-118.
12. Allen R.N. //Kidney Int. — 1998. — Vol. 53. — P. 7-10.
13. Chander V., Singh D. //Pharmacol. — 2005. — Vol. 73 (1). — P. 49-56.
14. Marcantoni C., Ortalda V., Lupo A., Maschio G. //Nephrol. Dial. Transplant. — 1998. — №13. — P. 16-19.
15. Zhang H., Wang M. //Physiol. Res. — 2009. — P. 1-27.

Адреса для листування: 61002, м. Харків, вул. Мельникова, 12. Тел. (57) 714-12-58. Національний фармацевтичний університет

Надійшла до редакції 21.10.2009 р.