

Перспективи подальших досліджень. Оскільки плазма крові і головний мозок відносяться до центрального відсіку кінетичної схеми розподілу БАВ в подальшому вважаємо за необхідне розширити вивчення механізмів елімінації комплексу на молекулярному рівні.

Література. 1. Антоненко П.Б., Кресюн В.Й., Шандра О.А. Вплив сполук германію з біолігандами на експериментальні форми судомного синдрому // Ліки. - 1997. - № 4. - С. 47-50. 2. Кресюн В.Й., Шандра О.А., Антоненко П.Б. Вплив нових похідних германію на формування умовної реакції активного уникнення // Одес. мед. ж. - 1998. - № 3. - С. 40-41. 3. Антоненко П.Б., Кресюн В.Й. Вплив нових сполук германію на поведінку щурів за умов тестів форсованого плавання і "відкритого поля" // Одес. мед. ж. - 1998. - № 6 (50). - С. 8-11. 4. Відавська А.Г., Шемонаєва К.Ф., Сейфуліна І.Й. та ін. Екстракційно-фотометричне визначення мікрокількостей германію у тканинах експериментальних тварин // Одес. мед. ж. - 2000. - №6 (62). - С. 7-11. 5. Антоненко П.Б. Нейротропна дія нових БАВ – координаційних сполук германію з біолігандами // Автореф. дис... канд. мед. наук. - Одеса, 2001. - 19 с. 6. Доклінічне дослідження лікарських засобів / Н.В.Літвінова, М.А.Філопоєнко-Патрушева, С.Б.Французова, В.В.Храпак. За ред. О.В.Стефанова. - К.: Авіцена, 2001. - 527 с. 7. Поиск и создание новых БАВ в ряду координационных соединений германия с биолигандами / В.В.Годован, В.И.Кресюн, И.И.Сейфулина, Б.А.Волощенко // Праці І Національного з'їзду фармакологів України "Сучасні проблеми фармакології". - Київ, 1995. - С. 302-303. 8. Янтарная кислота в медицине, пищевой промышленности и сельском хозяйстве / Под ред. М.И.Кондрашовой. - Пушкино, 1996. - 300 с. 9. Фармакокинетика / П.Н.Каркищенко, В.В.Хоронько, С.А.Сергеева, В.Н.Каркищенко. - Ростов-на-Дону: Феникс, 2001. - 381 с. 10. Методические рекомендации по компьютерным расчетам фармакокинетических параметров лекарственных средств (линейные частотные модели) / Головенко Н.Я., Жук О.В., Зиньковский В.Г. и др. - К.: Авицена, 2002. - 20 с. 11. Metal ions in biological systems /Ed. H.Sigel. - N.-Y.: Basel Dekker. 1994. - 321 p.

PHARMACOKINETICS PARAMETERS OF THE NEUROTROPIC COORDINATION COMPOUND OF GERMANIUM

V.I.Kresiun, K.F.Shemonaieva, A.G.Vidavska

Abstract. The pharmacokinetics of the coordination compound of germanium with succinic acids (MIGU - 3) was studied. After a special preparation of tissue samples the content of the complex was evaluated by means of the extraction-photometric method according to germanium. The kinetics distribution process was described within the framework of compartmental models. It was detected that MIGU-3 quickly penetrated into the plasma and brain. The maximum concentrations were evaluated in 15 min upon the introduction of the compound. Throughout all the intervals of time the germanium concentration was 2 times higher than in the brain. The rate of the elimination of the complex from the brain was higher than in the plasma. The kinetics of MIGU-3 in the blood plasma and brain was described within the framework of a unicompartiment model with absorption. The pharmacokinetics parameters MIGU- 3 for the brain constituted: $t_{1/2} = 2.11 \pm 0.03$ h; $k_{el} = 0.33 \pm 0.01$ h⁻¹; $C_{max} = 8.30 \pm 0.13$ mk/g; $T_{max} = 0.25$ h; $V_d = 4.52 \pm 0.10$ ml; $Cl_t = 1.49 \pm 0.01$ ml/h; $AUC = 25.26 \pm 0.52$ mk/g·h·ml⁻¹; $MRT = 3.04 \pm 0.04$ h; whereas for plasma - $t_{1/2} = 4.43 \pm 0.18$ h; $k_{el} = 0.16 \pm 0.01$ h⁻¹; $C_{max} = 15.15 \pm 0.39$ mk/g; $T_{max} = 0.25$ h; $V_d = 2.48 \pm 0.09$ ml; $Cl_t = 0.39 \pm 0.01$ ml/h; $AUC = 96.91 \pm 4.36$ mk/g·h·ml⁻¹; $MRT = 3.04 \pm 0.04$ h. The blood plasma and brain belong to the central compartment of the kinetic scheme of the distribution of biologically active substances (BAS).

Key words: germanium, succinic acid, coordination compound, pharmacokinetics.

State Medical University (Odesa)

Buk. Med. Herald. – 2004. – Vol.8, №3. - P.168-172

Надійшла до редакції 15.03.2004 року

УДК 616.381-002:616.361]-092

В.П.Пішак, В.В.Білоокій, Ю.Є.Роговий

ВПЛИВ ВВЕДЕННЯ СТЕРИЛЬНОЇ ЖОВЧІ В ОЧЕРЕВИННУ ПОРОЖНИНУ НА ФУНКЦІОНАЛЬНИЙ СТАН НИРОК

Кафедра патологічної фізіології (зав. - проф. В.Ф.Мислицький),
кафедра факультетської хірургії (зав. - проф. І.Ю.Полянський)
Буковинської державної медичної академії

Резюме. У дослідях на 40 білих неплідних щурах-самцях показано, що перебіг експериментального жовчного перитоніту через 72 год після введення в очеревинну порожнину

© В.П.Пішак, В.В.Білоокій, Ю.Є.Роговий, 2004

токсичної дози жовчі супроводжується ушкодженням нирок із порушенням головного енергозалежного процесу ниркових каналців – реабсорбції іонів натрію. Дисфункція проксимального відділу нефрону за умов експерименту пояснюється “прихованим” ушкодженням цього відділу нефрону.

Ключові слова: жовчний перитоніт, нирки, реабсорбція іонів натрію, протеоліз.

Вступ. Відомо, що перебіг жовчного перитоніту характеризується ендотоксикозом та порушенням функцій внутрішніх органів [4, 13, 14]. Зокрема III Б стадію жовчного перитоніту, якій властивий дуже тяжкий перебіг із розповсюдженим гнійним, жовчним, фібринозним проривним перитонітом, можна розглядати як метаболічну стадію шоку із синдромом поліорганної недостатності [1]. При цьому слід зауважити, що за відсутності ураження внутрішніх органів – летальність становить 1,3%, якщо уражений один орган – 15,8%, два органи – 62,5%, чотири органи і більше – 100% [9]. Серед уражених органів особливий інтерес становлять нирки, оскільки їх ушкодження веде до розвитку гострої ниркової недостатності, яка істотно ускладнює перебіг жовчного перитоніту [1, 11, 12]. Водночас функціональний стан цього органа, включаючи головний енергозалежний процес – реабсорбцію іонів натрію, за умов введення в очеревинну порожнину токсичних концентрацій жовчі вивчено недостатньо.

Мета дослідження. З'ясувати функціональний стан нирок, включаючи головний енергозалежний процес – реабсорбцію іонів натрію, за умов введення в очеревинну порожнину токсичних концентрацій стерильної жовчі.

Матеріал і методи. Досліди проведено на 40 білих неплідних щурах-самцях масою 0,16-0,18 кг за умов гіпонатрієвого раціону харчування. Експериментальне моделювання жовчного перитоніту проводили шляхом введення в очеревинну порожнину стерильної жовчі в дозі 1,25 мл/100 г маси тіла з проведенням дослідження на 3-тю добу розвитку патологічного процесу, що відповідає ранній поліуричній стадії гострої ниркової недостатності [5].

Функцію нирок вивчали, вводячи щурам водопровідну воду в шлунок у кількості 5% від маси тіла за допомогою металевого зонда, з подальшим збором сечі впродовж 2 год. негайно після збору сечі проводили евтазійно тварин шляхом декапітації під ефірним наркозом. Кров збирали в пробірки з гепарином. У плазмі крові і сечі визначали концентрацію креатиніну за реакцією з пікриновою кислотою, іонів натрію – методом фотометрії полум'я на ФПЛ-1. У сечі визначали концентрацію білка сульфосаліциловим методом. Розраховували клубочкову фільтрацію за кліренсом ендогенного креатиніну, відносну, проксимальну, дистальну реабсорбцію іонів натрію, екскрецію білка, відносну реабсорбцію води за формулами, наведеними в роботі [5]. У кірковій речовині нирок визначали активність супероксиддисмутази, каталази [4]. Показники необмеженого протеолізу і фібринолізу оцінювали в кірковій ділянці нирок та плазмі крові за лізисом азоальбуміну, азоказеїну, азоколу та азофібрину [3, 5].

Статистичну обробку даних проводили за допомогою комп'ютерних програм “Statgrafics” та “Excel 7.0”.

Результати дослідження та їх обговорення. Результати дослідження показали, що на 3-тю добу після введення експериментальним тваринам в очеревинну порожнину стерильної жовчі спостерігалось зростання протеолітичної активності плазми крові за лізисом азоальбуміну, азоколу, азоказеїну та підвищувалася сумарна, ферментативна і неферментативна фібринолітична активність (рис. 1). Зростали діурез, креатинін плазми крові, клубочкова фільтрація, екскреція іонів натрію, білка, реабсорбція води і відносна та проксимальна реабсорбції іонів натрію за зниження його дистального транспорту. У кірковій речовині нирок знижувалися активності супероксиддисмутази, глутатіонпероксидази та зростала протеолітична активність за лізисом альбуміну та азоколу (рис. 2).

Введення жовчі в очеревинну порожнину призводило до ушкодження стінки кишечника, особливо за рахунок впливу гідрофобних жовчних кислот [7, 8]. Це сприяло розвитку дисбактеріозу в просвіті тонкої і товстої кишки [10] та надмірному надходженню жовчних кислот, ендотоксину в портальну вену. Під впливом ушкоджувальної дії гідрофобних жовчних кислот та ендотоксину на гепатоцити мала місце транслокація жовчних кислот та ендотоксину в кров, які активували процеси необмеженого протеолізу та фібринолізу. Свідченням цього було зростання протеолітичної активності плазми крові за лізисом азоальбуміну, азоколу, азоказеїну та підвищення сумарної, ферментативної і неферментативної фібринолітичної активності плазми крові. У механізмі декомпенсації нирок найбільш важливими патогене-

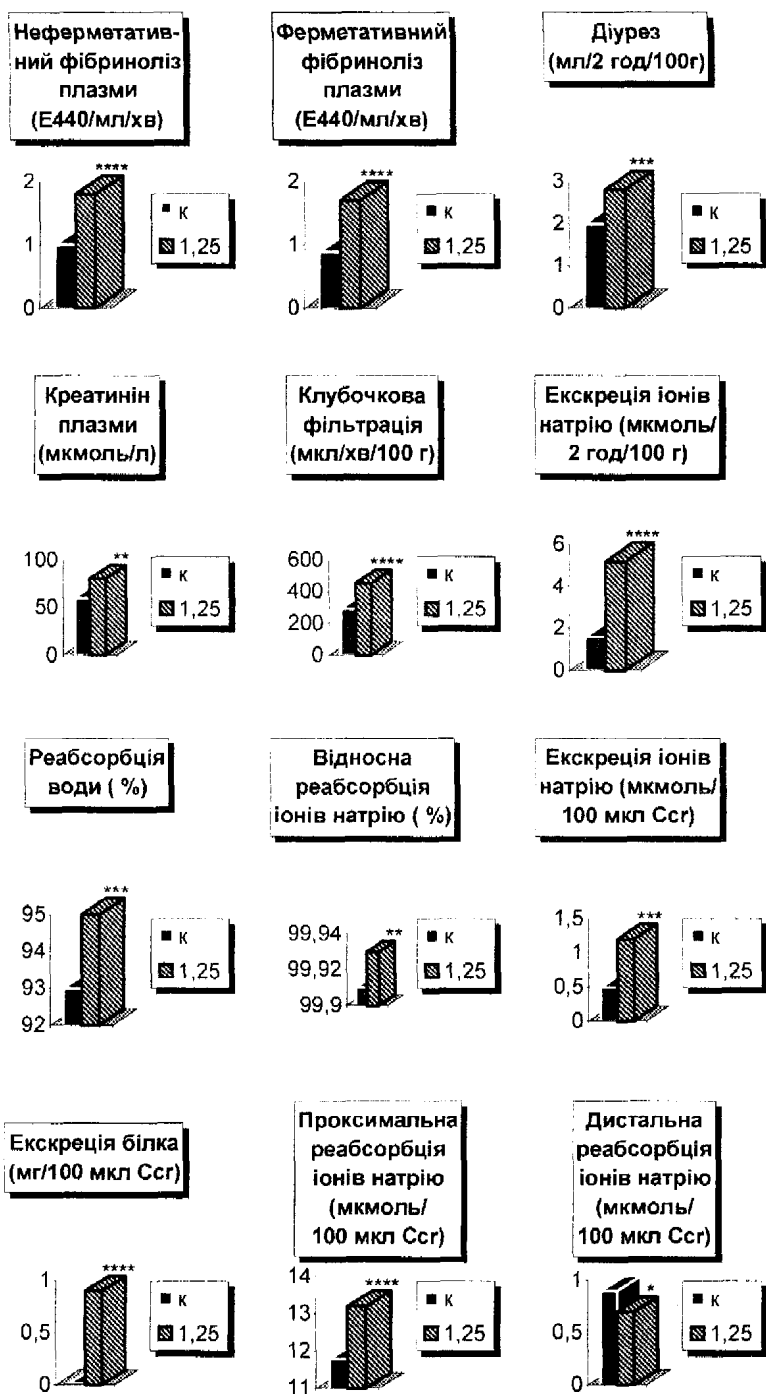


Рис. 1. Показники необмеженого протеолізу, фібринолізу плазми крові та функції нирок на третю добу після введення в очеревинну порожнину білим шуром стерильної жовчі. К - контроль; 1,25 - третя доба після введення в очеревинну порожнину стерильної жовчі в дозі 1,25 мл/100 г маси тіла. Вірогідність різниць порівняно до контролю відзначено: * - $p < 0,05$; ** - $p < 0,02$; *** - $p < 0,01$; **** - $p < 0,001$

тичними ланками було uszkodження проксимального відділу нефрону за рахунок дії ендотоксину грамнегативної мікрофлори, до якого виявлені рецептори в цьому відділі ниркових каналців [1]. Крім того, uszkodження проксимального відділу нефрону могли викликати продукти пероксидного окиснення ліпідів, тромбоксан A_2 , фактор некрозу пухлин, які також продукуються під впливом ендотоксину [5]. Надмірна активація протеолізу та детергентна дія гідрофобних жовчних кислот могли зумовити uszkodження цього відділу нефрону, який містить велику кількість лізосом [6]. Про

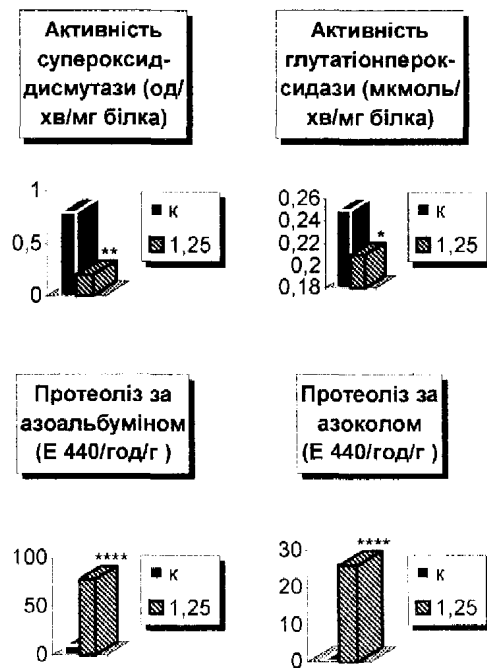


Рис. 2. Активність супероксиддисмутази, каталази та стан необмеженого протеолізу в кірковій речовині нирок на третю добу після введення в очеревинну порожнину білих щурів стерильної жовчі.

К - контроль; 1,25 - третя доба після введення в очеревинну порожнину стерильної жовчі в дозі 1,25 мл/ 100 г маси тіла. Вірогідність різниць порівняно до контролю відзначено: * - $p < 0,05$; ** - $p < 0,02$; **** - $p < 0,001$

розвиток реакцій ушкодження на рівні кіркової ділянки нирок, яка, в основному, представлена проксимальними канальцями, свідчило зниження активності супероксиддисмутази, глутатіонпероксидази й активація протеолізу за лізісом азоальбуміну та азоколу. Порушення енергетичного обміну проксимального канальцю викликали продукти із середньою молекулярною масою, які здатні ушкоджувати мітохондрії. Зниження проксимальної реабсорбції іонів натрію призводило до загрози втрати цього електроліту із сечею, що компенсувалося активацією внутрішньо-ниркової ренін-ангіотензинової системи за механізмом тубулогломерулярного зворотного зв'язку внаслідок дії надлишку іонів натрію на macula densa дистального відділу нефрону в олігуричний період ушкодження через 24 год впливу патогенного агента [5]. Під дією ангіотензину II, внаслідок спазму приносячої артеріоли обмежувалася не тільки фільтраційна фракція іонів натрію, але і розвивалася ішемія кіркової речовини нирок з активацією реакцій перексидного окиснення ліпідів із вторинним пошкодженням проксимального канальця під впливом ангіотензину II. Продукти перексидного окиснення ліпідів стимулювали накопичення тромбоксану A_2 в кірковій речовині нирок, який був причиною вторинного пошкодження дистального відділу нефрону. Ці процеси супроводжувалися розвитком ретенційної азотемії [4]. Ушкодження приносячої артеріоли під впливом продуктів перексидного окиснення ліпідів призводило до зниження її чутливості до вазоконстрикторних впливів і розвитку поліурії, зростання клубочкової фільтрації та реперфузійного ушкодження канальцевого відділу нефрону із зростанням екскреції білка, іонів натрію та зниження дистальної реабсорбції цього катіона через 72 год після введення жовчі. Зростання відносної реабсорбції води, іонів натрію за рахунок його проксимального транспорту пояснюється "прихованим" ушкодженням цього відділу нефрону за рахунок збільшення частки пасивних механізмів реабсорбції та ушкодження активних енергозалежних процесів реабсорбції іонів натрію в проксимальному відділі нефрону [2].

Висновки.

1. Перебіг експериментального жовчного перитоніту при введенні токсичної дози жовчі в очеревинну порожнину білих щурів супроводжується ушкодженням нирок із порушенням головного енергозалежного процесу ниркових канальців - реабсорбції іонів натрію.

2. Дисфункція проксимального відділу нефрону через 72 год після введення в очеревинну порожнину жовчі пояснюється "прихованим" ушкодженням цього відділу нефрону.

Перспектива подальших досліджень. Обґрунтовано є перспектива подальших досліджень щодо з'ясування ролі нових механізмів ушкодження внутрішніх органів за умов розвитку синдрому поліорганної недостатності при розповсюдженому жовчному перитоніті.

Література. 1. Білоокій В.В., Роговий Ю.Є., Пішак В.П. Патогенетичне обґрунтування тяжкості перебігу жовчного перитоніту//Бук. мед. вісник. – 2004. – Т.8, №1. – С. 156-159. 2. Гоженко А.І., Роговий Ю.Є., Федорук О.С. та ін. “Приховане” ушкодження проксимального відділу нефрону// Одеський мед. ж. – 2001. - № 5. – С. 16 - 19. 3. Деклараційний пат. 30727 Україна. МПК G 01 N 33/48. Спосіб визначення тканинної фібринолітичної активності: Деклараційний пат. 30727 Україна. МПК G 01 N 33/48/ Б.М.Боднар, О.Л.Кухарчук, В.М.Магалає, Я.І.Пенішкєвич, О.В.Пішак, Ю.С.Роговий, В.І.Сливка, В.П.Шаповалов (Україна). - № 98042121. Заявл. 28. 04. 1998. Опубл. 15. 12. 2000. Бюл. № 7-11. – 2 с. 4. Мільков Б.О., Кухарчук О.Л., Боцаров А.В., Білоокій В.В. Перитоніт як ускладнення гострого холециститу. – Чернівці, 2000. – 175 с. 5. Пішак В.П., Гоженко А.І., Роговий Ю.Є. Тубуло-інтерстиційний синдром. – Чернівці: Медакадемія, 2002. – 221 с. 6. Роговий Ю.Є., Бойко О.В., Філіпова Л.О. Функціонально-структурна характеристика сегментів нефрону//Фізіол. ж. – 2003. – Т. 49, № 6. – С. 94-100. 7. Синельник Т.Б., Синельник О.Д., Рибальченко В.К. Жовчні кислоти в процесах утворення каналцевої жовчі//Фізіол. ж. – 2003. – Т. 49, № 6. - С. 80-93. 8. Шерлок Ш., Дули Дж. Заболевания печени и желчных путей/ Под ред. З.Г. Апросиной, Н.А. Мухина.- М.: Гэотар Медицина, 1999. - 864 с. 9. Шерман Д.М. Контуры общей теории шока//Пагол. физиол. и эксперим. терапия. – 2003. - № 3. – С. 9-12. 10. Яремчук М.А. Застосування субіотиків у практиці профілактики гнійно-септичних ускладнень при операціях на жовчовивідних протоках//Хірургія України. – 2003. - № 3(7). – С. 66-72. 11. Lilly J.R., Weintraub W.H., Altman R.P. Spontaneous perforation of the extrahepatic bile ducts and bile peritonitis in infancy//Surgery. – 2002. – V. 75, N 664. – P. 542-550. 12. Mc Carthy J., Picazo J. Bile peritonitis: Diagnosis and course//J. of Surgery. – 2003. – V. 116, N 664. – P. 341-348. 13. Mentzer S.H. Bile peritonitis//Arch. Surgery. – 2002. – V. 29, N 227. – P. 248-252. 14. Wangensteen O.H. On the significance of the escape of sterile bile into the peritoneal cavity//Ann. of Surgery. – 2001. – V. 84, N 691. – P. 835-841.

THE INFLUENCE OF INTRODUCTION OF STERILE BILE INTO THE PERITONEAL CAVITY ON THE KIDNEY FUNCTIONAL STATUS

V.P.Pishak, V.V.Bilo'okyi, Yu.Ye.Rohoryi

Abstract. In experiments on 40 albino non-line male rats it was established, that the course of the experimental biliary peritonitis in 72 hours after an injection of a toxic bile dose into the peritoneal cavity, causes kidneys damage with disorders of the main energy-dependent process of the renal tubules – sodium ion reabsorbtion. The dysfunction of the proximal segment of the tubules in case of experiments might be explained as a “hidden ” damage of this segment of the nephron.

Key words: biliary peritonitis, kidneys, reabsorption of sodium ions, proteolysis.

Bukovinian State Medical Academy (Chernivtsi)

Buk. Med. Herald. – 2004. – Vol.8, №3.- P.172-177

Надійшла до редакції 7.06.2004 року