



УДК 616.36+616.61]-085.24/.25

Т. М. Бойчук, Ю. Є. Роговий, В. В. Білокий, О. В. Злотар

## ВПЛИВ ПРЕПАРАТУ GA-40 НА ПЕРЕБІГ ГЕПАТОРЕНАЛЬНОГО СИНДРОМУ НА ПОЛІУРИЧНІЙ СТАДІЇ СУЛЕМОВОЇ НЕФРОПАТІЇ

Буковинський державний медичний університет, Чернівці

Відомо, що рання поліурична стадія сулемової нефропатії супроводжується дистрофією ниркових проксимальних каналців і порушенням головного енергозалежного процесу — реабсорбції іонів натрію [2; 6]. Гальмування проксимальної реабсорбції іонів натрію за цього патологічного процесу викликає активацію ренін-ангіотензинової системи з реалізацією вазоконстрикторного, колагенстимулювального впливу ангіотензину II, що сприяє формуванню хибного кола в механізмах розвитку гепаторенального синдрому [5; 10]. В ушкодженні проксимального відділу нефрону та третьої функціональної ділянки печінкової часточки певну роль відіграють перекисне окиснення ліпідів, фібриноліз, протеоліз, фактор некрозу пухлин альфа [4; 9; 11]. Останнім часом зростає інтерес до використання препарату GA-40 (Реєстраційне посвідчення на лікарський засіб № UA/6435/01/01, державна реєстрація лікарського засобу затверджена наказом МОЗ України від 25.05.2007 р. № 263) для корекції патологічних змін завдяки його здатності збалансовувати регуляторні процеси, що, ймовірно, запобігає ушкодженню нефроцитів і гепатоцитів [3]. Встанов-

лено протекторний вплив зазначеного засобу на перебіг гепаторенального синдрому за гострої гемічної гіпоксії [7]. Водночас захисний вплив препарату GA-40 у корекції гепаторенального синдрому за умов поліуричної стадії сулемової нефропатії практично не вивчено.

**Мета** дослідження: з'ясувати вплив препарату GA-40 у корекції гепаторенального синдрому за умов поліуричної стадії сулемової нефропатії.

### Матеріали та методи дослідження

В експериментах на 40 самцях білих нелінійних щурів масою 0,16–0,18 кг досліджували гепаторенальний синдром за умов поліуричної стадії сулемової нефропатії, який моделювали шляхом уведення 0,1 % розчину сулеми підшкірно в дозі 5 мг/кг одноразово з проведенням дослідження через 72 год розвитку патологічного процесу за умов гіпонатрієвого раціону харчування [2].

Функцію нирок вивчали, уводячи щурам водопровідну воду в шлунок у кількості 5 % від маси тіла за допомогою металевого зонда, з подальшим збиранням сечі впродовж 2 год. Негайно після збирання сечі проводили евтаназію тварин шляхом декапітації під ефір-

ним наркозом. Кров збирали в пробірки з гепарином. У плазмі крові та сечі визначали концентрацію креатиніну за реакцією з пікриновою кислотою, іонів натрію — методом фотометрії полум'я на ФПЛ-1. Розраховували екскрецію білка, іонів калію, натрію, креатиніну, клубочкову фільтрацію, фільтраційну фракцію, абсолютну, проксимальну, дистальну реабсорбцію, кліренс іонів натрію, концентраційний індекс ендogenous креатиніну за формулами, наведеними в роботі [8].

Проводили гістоензимохімічні дослідження ферментів на криостатних зрізах печінки та нирок із визначенням активності: сукцинатдегідрогенази з нітротетразолієвим синім і лужної фосфатази методом азосполуки нафтол AS-VI фосфату з міцним червоним TR із кількісним аналізом активності досліджуваних ферментів методом точкового тесту за Г. Г. Автандиловим [1; 8]. Препарат GA-40 вводили щодня внутрішньом'язово в дозі 2 мкг/кг маси тіла впродовж усього періоду розвитку гострої ниркової недостатності [3].

Статистичну обробку отриманих даних проводили на комп'ютері за допомогою програм "Statgrafics" та "Excel 7.0". Усі



експерименти виконані з до-триманням правил проведен-ня робіт з використанням ек-спериментальних тварин (1977) і положень Конвенції Ради Єв-ропи про охорону хребетних тварин, що використовуються в експериментах та інших на-укових цілях (від 18 березня 1986 р.).

### Результати дослідження та їх обговорення

Результати досліджень по-казали розвиток морфологіч-них змін, характерних для ге-паторенального синдрому за поліуричної стадії сулемової нефропатії, на що вказувало гальмування активності сукци-натдегідрогенази та лужної

фосфатази в кірковій ділянці нирок і печінці. Застосування препарату GA-40 проявляло захисну профілактичну дію на вказані процеси у кірковій речовині нирок і печінці. Так, до-сліджуваний препарат сприяв відновленню активності сукци-натдегідрогенази та лужної фосфатази в кірковій речовині нирок і третій функціональній ділянці печінкової часточки (рис. 1, 2).

Препарат GA-40 спричинив зростання діурезу, концент-рації та екскреції креатиніну сечі, концентраційного індексу ендogenous креатиніну, швид-кості клубочкової фільтрації на фоні поліуричної стадії суле-мової нефропатії (табл. 1). За

даного патологічного процесу препарат GA-40 призводив до зниження концентрації та ек-скреції іонів калію сечі, концент-рації креатиніну в плазмі кро-ві, концентрації та екскреції білка сечі. За поліуричної ста-дії сулемової нефропатії пре-парат GA-40 викликав знижен-ня концентрації та екскреції іонів натрію сечі, концент-раційного індексу досліджуван-ого катіона, кліренсу іонів нат-рію, дистальної реабсорбції іонів натрію, розрахованої на 100 мкл клубочкового фільтрату (табл. 2). Препарат GA-40 сприяв зростанню концентрації іонів натрію в плазмі крові, фільтраційної фракції дослі-джуваного катіона, його абсо-

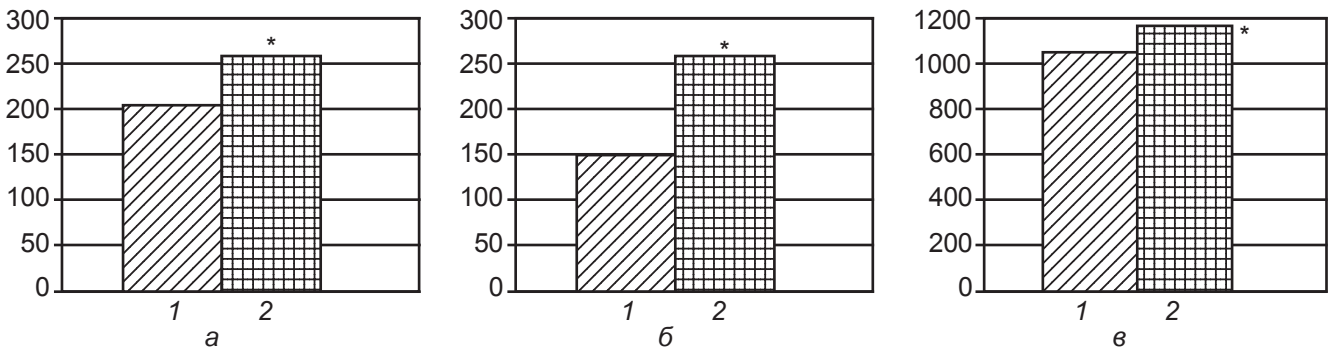


Рис. 1. Зростання активності сукцинатдегідрогенази через 72 год розвитку поліуричної стадії сулемової нефропатії на фоні застосування препарату GA-40, ум. од.: а — у зовнішній ділянці (Cortex I) кіркової речовини нирок; б — у внутрішній ділянці (Cortex II) кіркової речовини нирок; в — у третій функціональній ділянці печінкової часточки; 1 — поліурична стадія сулемової нефропатії; 2 — поліурична стадія сулемової нефропатії на фоні застосування препарату GA-40; \* — вірогідність різниць  $p < 0,001$

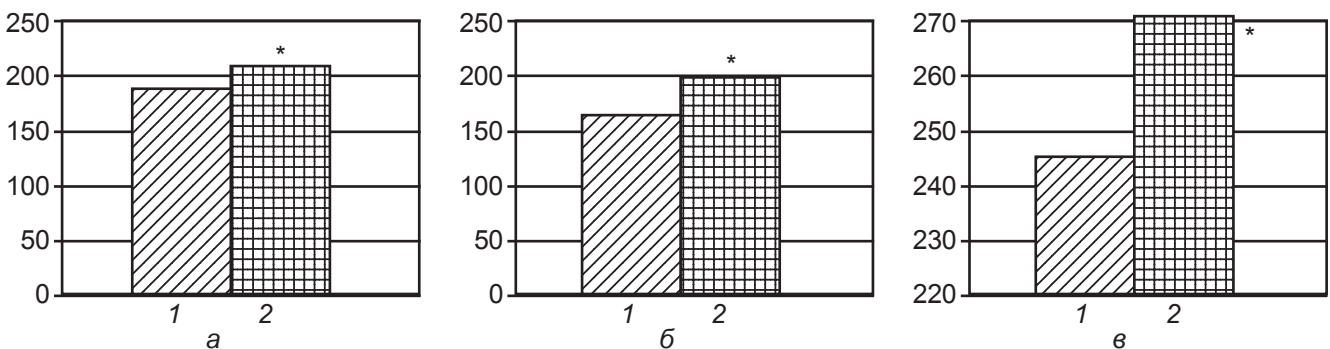


Рис. 2. Зростання активності лужної фосфатази через 72 год розвитку поліуричної стадії сулемової нефропатії на фоні застосування препарату GA-40, ум. од.: а — у зовнішній ділянці (Cortex I) кіркової речовини нирок; б — у внутрішній ділянці (Cortex II) кіркової речовини нирок; в — у третій функціональній ділянці печінкової часточки; 1 — поліурична стадія сулемової нефропатії; 2 — поліурична стадія сулемової нефропатії на фоні застосування препарату GA-40; \* — вірогідність різниць  $p < 0,001$



Таблиця 1

**Вплив препарату GA-40 на функціональний стан нирок на поліуричній стадії сулемової нефропатії,  $\bar{x} \pm Sx$ , n=10**

Показники	Поліурична стадія сулемової нефропатії	Поліурична стадія сулемової нефропатії + GA-40	p
Діурез, мл/(2 год · 100 г)	4,160±0,096	4,480±0,091	<0,02
Концентрація іонів калію в сечі, ммоль/л	8,650±0,422	6,550±0,579	<0,01
Екскреція іонів калію, мкмоль/(2 год · 100 г)	35,900±1,559	29,380±2,735	<0,05
Концентрація креатиніну в сечі, ммоль/л	1,530±0,026	1,730±0,051	<0,01
Екскреція креатиніну, мкмоль/(2 год · 100 г)	6,410±0,205	7,750±0,316	<0,01
Концентрація креатиніну в плазмі крові, ммоль/л	158,80±2,67	56,10±1,98	<0,001
Концентраційний індекс ендogenous креатиніну, од.	9,690±0,230	31,090±1,297	<0,001
Клубочкова фільтрація, мкл/(хв · 100 г)	337,40±13,46	1164,5±63,2	<0,001
Концентрація білка в сечі, г/л	0,0820±0,0031	0,0320±0,0024	<0,001
Екскреція білка, мг/(2 год · 100 г)	0,3420±0,0113	0,1430±0,0126	<0,001

Примітки. У табл. 1, 2: p — вірогідність різниць порівняно з поліуричною стадією сулемової нефропатії; n — кількість спостережень.

Таблиця 2

**Вплив препарату GA-40 на показники транспорту іонів натрію на поліуричній стадії сулемової нефропатії,  $\bar{x} \pm Sx$ , n=10**

Показники	Поліурична стадія сулемової нефропатії	Поліурична стадія сулемової нефропатії + GA-40	p
Концентрація іонів натрію в сечі, ммоль/л	3,320±0,123	0,940±0,073	<0,001
Концентрація іонів натрію в плазмі крові, ммоль/л	124,20±1,05	137,00±1,33	<0,001
Фільтраційна фракція іонів натрію, мкмоль/(хв · 100 г)	41,890±1,601	159,75±9,35	<0,001
Екскреція іонів натрію, мкмоль/(2 год · 100 г)	13,890±0,663	4,250±0,362	<0,001
Екскреція іонів натрію, мкмоль/100 мкл $C_{cr}$	4,130±0,185	0,370±0,038	<0,001
Абсолютна реабсорбція іонів натрію, мкмоль/(хв · 100 г)	41,780±1,598	159,72±9,35	<0,001
Відносна реабсорбція іонів натрію, %	99,720±0,010	99,970±0,009	<0,001
Концентраційний індекс іонів натрію, ум. од.	0,0270±0,0009	0,0070±0,0005	<0,001
Кліренс іонів натрію, мл/(2 год · 100 г)	0,1120±0,0052	0,0310±0,0026	<0,001
Дистальна реабсорбція іонів натрію, мкмоль/(2 год · 100 г)	503,950±11,888	609,830±15,429	<0,001
Проксимальна реабсорбція іонів натрію, ммоль/(2 год · 100 г)	4,510±0,182	18,550±1,111	<0,001
Дистальна реабсорбція іонів натрію, мкмоль/100 мкл $C_{cr}$	1,250±0,032	0,440±0,017	<0,001
Проксимальна реабсорбція іонів натрію, ммоль/100 мкл $C_{cr}$	11,130±0,089	13,250±0,133	<0,001

лютної, відносної, проксимальної та дистальної реабсорбції.

Застосування препарату GA-40, з відомими властивостями підтримувати збалансованість між регуляторними процесами (активація симпатичної нервової системи — катаболізм — кислотність й активація парасимпатичної нервової системи — анаболізм — лужність), проявляється в захисній дії на проксимальний відділ нефрону та печінкову часточку, що відновлює активність лужної фосфатази та сукцинатдегідрогенази у третій функціональній ділянці печінкової часточки, гальмує розвиток гепаторенального синдрому в кірковій речовині нирок і печінці за рахунок виключення вазоконстрикторного ефекту ангіотензину 2, антиоксидантних властивостей препарату, його здатності знижувати концентрацію фактора некрозу пухлин альфа в плазмі крові [3]. Той факт, що препарат GA-40 призводив до зниження концентрації й екскреції іонів калію сечі, концентрації креатиніну в плазмі крові, концентрації й екскреції білка сечі, зумовлений антиоксидантними, цитопротекторними властивостями досліджуваного засобу патогенетичної корекції. За поліуричної стадії сулемової нефропатії препарат GA-40 викликав зниження концентрації й екскреції іонів натрію сечі, концентраційного індексу досліджуваного катіона, кліренсу іонів натрію, дистальної реабсорбції іонів натрію, розрахованої на 100 мкл клубочкового фільтрату, що також підтвердило захисні компенсаційні впливи на нирку досліджуваного засобу. Препарат GA-40 спричинив зростання концентрації іонів натрію в плазмі крові, фільтраційної фракції досліджуваного катіона, його абсолютної, відносної, проксимальної та дистальної реабсорбції, що було зумовлено коригувальною, протекторною дією засобу на канальцевий відділ нефрону.



Таким чином, потужні сано-генетичні властивості препарату GA-40 сприяли покращанню головного енергозалежного процесу нирок — реабсорбції іонів натрію в проксимальних і дистальних канальцях за поліурічної стадії сулемової нефропатії.

### Висновки

Препарат GA-40 в умовах розвитку гепаторенального синдрому за поліурічної стадії сулемової нефропатії виявляв захисну дію на збалансованість регуляторних процесів у кірковій речовині нирок і печінці, що проявляється у відновленні активності лужної фосфатази в кірковій речовині нирок і сукцинатдегідрогенази у третій функціональній ділянці печінкової часточки та супроводжується покращанням головного енергозалежного процесу нирок — реабсорбції іонів натрію в проксимальних і дистальних канальцях.

**Перспективи.** З'ясування протекторного впливу препарату GA-40 на запобігання дисфункції печінки і нирок за умов

розщеплення окиснення та фосфорилювання.

### ЛІТЕРАТУРА

1. Автандилов Г. Г. Методы изменения клеток и ядер / Г. Г. Автандилов. — М. : Медицина, 1973. — 159 с. — (Морфометрия в патологии)
2. Гоженко А. І. «Приховане» ушкодження проксимального відділу нефрону / А. І. Гоженко, Ю. Є. Роговий, О. С. Федорук // Одеський медичний журнал. — 2001. — № 5 (67). — С. 16–19.
3. Дікал М. В. Роль препарату GA-40 в корекції тубуло-інтерстиційного синдрому при хронічному нефриті Мазугі / М. В. Дікал, Ю. Є. Роговий // Клінічна анатомія та оперативна хірургія. — 2006. — Т. 5, № 3. — С. 14–16.
4. Дікал М. В. Роль фактора некрозу пухлин альфа в патогенезі тубуло-інтерстиційного синдрому за хронічного нефриту Мазугі / М. В. Дікал, Ю. Є. Роговий // Вісник наукових досліджень. — 2007. — № 2. — С. 108–111.
5. Маммаев С. Н. Гепаторенальный синдром 1-го и 2-го типа: современное состояние проблемы / С. Н. Маммаев, А. М. Каримова // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. — 2008. — Т. 18, № 6. — С. 4–14.
6. Пішак В. П. Універсальність ушкодження проксимального каналь-

ця при захворюваннях нирок / В. П. Пішак, В. В. Білокий, Ю. Є. Роговий // Клінічна та експериментальна патологія. — 2005. — Т. 4, № 1. — С. 72–76.

7. Роговий Ю. Є. Вплив препарату GA-40 на перебіг гепаторенального синдрому за умов гострої гемічної гіпоксії / Ю. Є. Роговий, Г. Б. Попович, М. Д. Перепелюк // Одеський медичний журнал. — 2009. — № 1 (111). — С. 19–22.

8. Сучасні методики експериментальних та клінічних досліджень центральної науково-дослідної лабораторії Буковинської державної медичної академії : навч.-метод. посібник / В. М. Магалаєс, А. О. Міхеєв, Ю. Є. Роговий [та ін.]. — Чернівці : Буковинська державна медична академія, 2001. — 42 с.

9. *TNF- $\alpha$ -dependent bilateral renal injury is induced by unilateral renal ischemia-reperfusion* / K. K. Meldrum, Y. Xiao, R. R. Desrosiers, R. Beliveau // *American Journal Physiology*. — 2002. — Vol. 282, N 2. — P. 540–546.

10. *Angiotensin subtype-2 receptors inhibit renin biosynthesis and angiotensin II formation* / Helmy Siragy, Chun. Xue, Peter Abadir [et al.] // *Hypertension*. — 2005. — Vol. 45, N 1. — P. 133–137.

11. *Zhu Ning. Removal of tumor necrosis factor-J and interleukin-1 by plasma exchange in patients with diffuse proliferative glomerulonephritis* / Ning Zhu, Zhi-yong Zheng, Xiang-mei Chen // *J. Mod. Med.* — 2004. — Vol. 14, N 9. — P. 24–30.

УДК 577.15(088.8)

С. С. Декіна<sup>1</sup>, А. П. Левицький<sup>2</sup>, І. І. Романовська<sup>1</sup>, С. О. Дем'яненко<sup>2</sup>

## ПРОТИЗАПАЛЬНА ДІЯ МУКОАДГЕЗИВНИХ ПЛІВОК З ІММОБІЛІЗОВАНИМ ЛІЗОЦИМОМ НА СЛИЗОВУ ОБОЛОНКУ ЩОКИ ЩУРІВ

<sup>1</sup>Фізико-хімічний інститут ім. О. В. Богатського НАН України, Одеса

<sup>2</sup>ДУ «Інститут стоматології НАМН України», Одеса

Запальні захворювання слизової оболонки порожнини рота в даний час є однією з найважливіших проблем стоматології. Ефективну протизапальну, імунокоригувальну, бактеріолітичну й адаптаційно-трофічну дію має лізоцим, фермент класу гідролаз, що широко застосовується при лікуванні хронічних септичних і

гнійних процесів, афтозних стоматитів та інших інфекційних захворювань. Лізоцим нетоксичний, не спричинює подразнювальної дії та може використовуватися при поганій переносимості інших антибактеріальних препаратів [1].

Пероральний шлях застосування білків, пептидів або нуклеотидів не завжди ефектив-

ний, що пояснюється їх нестабільністю і низькою проникністю слизових оболонок для високомолекулярних речовин [2]. Використання мукоадгезивних лікувальних плівок (МАЛП) дозволяє підвищити біодоступність включеного препарату внаслідок створення локальної концентрації та збільшення тривалості контакту з патологічно

