



УДК 612.461.234:615.33:612-092.9

А. І. Гоженко, М. П. Владимірова, І. А. Кузьменко, С. Г. Котюжинська

РЕНАЛЬНІ ДИСФУНКЦІЇ У БІЛИХ ЩУРІВ ЗА УМОВ КУРСОВОГО ВВЕДЕННЯ ГЕНТАМІЦИНУ

Одеський державний медичний університет

В етіології та патогенезі токсичних нефропатій важливе місце посідають лікарські препарати. Незважаючи на впровадження в практику нових засобів антибіотикотерапії, розвиток ренальних дисфункцій як прояв побічної дії хіміотерапії залишається однією з актуальних проблем сучасної медицини [1; 3; 6; 8; 10]. Аміноглікозиди (АГ) широко використовуються у різних сферах медичної практики [1; 2; 4; 6; 8; 10; 11; 13] і є потенційно нефротоксичними, оскільки здатні спричинити розвиток ренальних дисфункцій, обумовлених некрозом клітин канальцевого епітелію [2; 6; 10; 11; 13]. Гентаміцин (Г) — антибіотик із групи АГ, що широко використовується у клініці внутрішніх хвороб як препарат вибору при лікуванні тяжких форм інфекційно-запальних захворювань, спричинених чутливими до нього мікроорганізмами [2; 6; 10; 12]. Препарат може спричинити розвиток гострої ниркової недостатності, зумовленої некрозом епітелію проксимальних канальців нирок [4–6; 13]. Дані прояви, як правило, оборотні [4; 12; 13], але можлива хронізація процесу з наступним переходом у хронічну ниркову недостатність [11; 12]. Нефротоксичність Г спостерігається не тільки у разі, коли в крові містять-

ся надтерапевтичні концентрації препарату, а й при відповідних терапевтичних концентраціях [4; 5; 12]. За даними деяких авторів, токсичні ефекти можуть виникати через тиждень і більше від початку лікування [4; 11; 12].

Однак до сьогодні залишаються не уточненими діагностичні критерії нефротоксичних проявів гентаміцину і механізм їхнього розвитку при курсовому введенні препарату.

Мета роботи — виявлення дисфункцій нирок і вивчення механізмів їх розвитку при курсовому введенні протягом 7 днів білим щурам гентаміцину терапевтичною дозою за умов водного навантаження.

Матеріали та методи дослідження

Експеримент проводили на 20 нелінійних білих щурах-самцях масою 80–90 г за умов індукованого водного діурезу. Піддослідним тваринам Г вводили внутрішньоочеревинно один раз на добу дозою 10 мг/кг маси тіла, що відповідає терапевтичній дозі препарату [12; 13], впродовж 7 днів. За даними літератури, введення Г 1 раз на добу має менш виражений токсичний ефект щодо нирок унаслідок зменшення його кумуляції в кірковому шарі при збереженні антибактеріальної

дії [4; 12]. Контрольній групі щурів (n=10) внутрішньоочеревинно вводили воду для ін'єкцій. Функцію нирок вивчали на 7-му добу після введення тваринам у шлунок дистильованої води кількістю 5 % від маси тіла за допомогою металевого зонда з подальшим збиранням сечі у метаболічних клітинах протягом 2 год, після чого проводили декапітацію тварин під ефірним наркозом і взяття крові. Визначали кількість отриманої сечі, вміст білка у сечі, креатинін плазми крові та сечі, осмоляльність плазми крові та сечі; розраховували екскрецію осмотично активних речовин (ОАР), загальну кількість та інтенсивність реабсорбції, фільтраційну фракцію, відносну реабсорбцію ОАР і кліренс осмотично вільної води, клубочкову фільтрацію (КФ) за кліренсом ендогенного креатиніну [7; 9]. Статистичну обробку даних проводили за допомогою комп'ютерної програми "Excel 7.0". У таблицях ступінь вірогідності вказаний тільки для статистично значущої різниці отриманих показників ($P \leq 0,05$).

Результати дослідження та їх обговорення

Проведені дослідження (табл. 1) довели, що у щурів через 7 діб після одноразового введення Г терапевтичною



Показники функції нирок у щурів через 7 дів після введення гентаміцину дозою 10 мг/100 г маси тіла 1 раз на добу за умов індукованого водного діурезу, М±m

Показники	Контроль, n=10	Гентаміцин дозою 10 мг/100 г маси тіла через 7 дів після введення 1 раз на добу, n=10
Маса, г	87,00±2,00	83,00±1,53 P<0,001
Діурез, мл/2 год	3,36±0,16	0,89±0,04 P<0,001
Діурез, мл/1 год/100 г	1,92±0,09	0,54±0,03 P<0,001
Діурез, %	77,36±3,67	21,64±1,21 P<0,001
Концентрація білка, мг/л	10,000±0,007	52,01±0,07 P<0,001
Екскреція білка, мг/год	0,02±0,01	0,28±0,02 P<0,001
Креатинін сечі, мкмоль/л	1135,90±31,25	934,25±19,46 P<0,001
U _{cr} /P _{cr}	16,39±0,72	5,03±0,11 P<0,001

Примітки. У табл. 1–3: P — показник вірогідності відносно контролю; n — кількість спостережень; U_{cr} — креатинін сечі; P_{cr} — креатинін плазми.

Таблиця 2

Показники функції нирок у щурів через 7 дів після введення гентаміцину дозою 10 мг/100 г маси тіла 1 раз на добу за умов індукованого водного діурезу, М±m

Показники	Контроль, n=10	Гентаміцин дозою 10 мг/100 г маси тіла через 7 дів після введення 1 раз на добу, n=10
Креатинін плазми, мкмоль/л	69,80±1,37	185,10±1,13 P<0,001
Кліренс креатиніну, мл/год	31,08±0,80	2,46±0,34 P<0,001
Кліренс креатиніну, мкл/(хв·100 г)	518,00±13,31	45,20±2,44 P<0,001
Екскреція креатиніну, мкмоль/год	2,16±0,05	0,50±0,03 P<0,001
Екскреція білка/екскреція креатиніну, мг/мкмоль	0,010±0,001	0,56±0,02 P<0,001
Екскреція білка/КФ, мг/1 мл КФ	(0,62±0,04)10 ⁻³	0,100±0,002 P<0,001
Реабсорбція H ₂ O, %	93,79±0,29	80,08±0,43 P<0,001

ців, здебільшого проксимальних.

Подальше вивчення функціонального стану нирок виявило значні зміни осморегуляторної функції, яка є найбільш чутливою до дії токсичних речовин. Про це свідчить суттєве зменшення осмотич-

ного розведення сечі, виходячи з вірогідного підвищення осмоляльності сечі в 1,6 разу (табл. 3). Між тим, показники осмоляльності плазми крові майже не відрізнялися від контрольних величин, хоча мали тенденцію до зниження (299,40 та 295,10 мосмоль/л відповід-

дозою спостерігається вірогідне (P<0,001) зменшення діурезу у 3,5 разу порівняно з контролем у абсолютних і відносних величинах, а також при розрахунку на 100 г маси тіла щурів. Відмічено різке вірогідне (P<0,001) підвищення концентрації білка у сечі (в 5,2 разу) та його екскреції (у 14 разів) відносно контролю. Вірогідно знижувався (P<0,001) показник концентрації креатиніну в сечі.

Слід відмітити, що одночасне збільшення концентраційного індексу креатиніну (U_{cr}/P_{cr}) свідчить про деяке підвищення реабсорбції на рівні дистальних звивистих каналців або збиральних трубочок.

Водночас спостерігалось значне порушення на рівні клубочків нирок, про що свідчить різке, суттєве, вірогідне (P<0,001) зниження показників КФ (табл. 2) за кліренсом ендogenous креатиніну більш ніж у 11 разів відносно контролю. Екскреція креатиніну значно знижувалася (більш ніж у 4 рази) порівняно з контролем, а це, в свою чергу, спричинило суттєве (у 2,7 разу) збільшення показників концентрації креатиніну в плазмі крові.

Слід відмітити, що кожен функціонуючий нефрон втрачав велику кількість білка, виходячи з розрахунку показників протеїнурії на одиницю екскретованого креатиніну та 1 мл КФ (у 56 і 161 разів відповідно) порівняно з контролем. Ці дані свідчать про глибоке, значне ушкодження епітелію проксимальних каналців, у яких відбувається реабсорбція профільтрованого білка.

Також вірогідно (P<0,001) знижувалася реабсорбція води, що вказує на затримку частини введеної води в організмі щурів.

Отже, виявлено зміни основних ниркових процесів — клубочкової фільтрації та каналцевої реабсорбції, що свідчить про глибокі порушення на рівні клубочків і канал-



Таблиця 3

Показники осморегулювальної функції нирок щурів через 7 діб після введення гентаміцину дозою 10 мг/100 г маси тіла один раз на добу за умов індукованого водного діурезу, $M \pm m$

Показники	Контроль, n=10	Гентаміцин дозою 10 мг/100 г маси тіла через 7 діб після введення 1 раз на добу, n=10
Осмоляльність сечі, мосмоль/л	115,20±3,47	183,38±3,46 P<0,001
Екскреція ОАР, мосмоль/год	0,220±0,005	0,100±0,005 P<0,001
Фільтраційна фракція, мосмоль/(хв·л)	9,30±0,23	0,78±0,04 P<0,001
Загальна кількість реабсорбованих ОАР, мосмоль/год	9,08±0,22	0,68±0,04 P<0,001
Інтенсивність реабсорбції ОАР, %	97,64±0,06	87,06±0,43 P<0,001
Екскретована фракція ОАР, %	2,36±0,06	12,94±0,43 P<0,001
Кліренс ОАР, мл/год	0,73±0,02	0,35±0,02 P<0,001
Екскреція ОАР/екскреція креатиніну, мосмоль/мкмоль	0,100±0,001	0,200±0,006 P<0,001
Екскреція ОАР/клубочкова фільтрація, мосмоль/1 мл КФ	(7,07±0,18)10 ⁻³	0,040±0,001 P<0,001

но), що свідчить про затримку частини введеної води в організмі щурів. Дане припущення підтверджується некомпенсованим зменшенням діурезу, вірогідним ($P<0,001$) зниженням екскретованої фракції води порівняно з контрольною групою тварин. Можливо, це є наслідком ушкодження епітелію дистальних канальців і зростання реабсорбції води у них.

Також значно знижувалась екскреція ОАР (у 2,2 разу) порівняно з контролем, що є закономірним наслідком вірогідного ($P<0,001$) значного зниження показників фільтраційної фракції та загальної кількості реабсорбованих ОАР (у 11,9 та 13,35 разу відповідно). Водночас вірогідно ($P<0,001$) знижувалась інтенсивність реабсорбції ОАР і підвищувалися показники екскретованої фракції ОАР, що супроводжувалося значним (удвічі) зменшенням кліренсу ОАР. Зазна-

чимо, що виведення ОАР на одиницю КФ збільшувалося удвічі відносно контролю на фоні зниження у 5,7 разу екскреції ОАР на одиницю екскреції креатиніну.

Відзначалося також значне зменшення проксимальної (у 14 разів) і дистальної (у 7 разів) реабсорбції ОАР відносно контрольної групи щурів. Також зменшувався утричі індекс осмотичного концентрування сечі (U_{osm}/P_{osm}) у тварин обох груп, що відповідає зменшенню реабсорбції води у проксимальних і дистальних канальцях. Вірогідне ($P<0,001$) значне зниження у 5 разів відносно контролю показника $U_{cr}/P_{cr}/U_{osm}/P_{osm}$ свідчить про зниження реабсорбції у проксимальних канальцях.

У свою чергу, про затримку частини випитої води в організмі щурів свідчить значне зменшення (у 6,3 разу) кліренсу осмотично вільної води та її фракції (у 1,8 разу) порівня-

но з контрольною групою тварин.

Отже, виявлені значні порушення осморегулювальної функції нирок, спричинені гентаміцином, можуть бути зумовлені як ушкодженням на рівні проксимальних (переважно), так і дистальних канальців.

Загалом, отримані нами дані свідчать про те, що при курсовому введенні гентаміцину протягом 7 діб реєструються глибокі, значні ушкодження на рівні клубочків і канальців нирок, що виявляється значним порушенням КФ, процесів реабсорбції з протеїнурією, зниженням діурезу та зменшенням осмотичного розведення сечі у щурів.

Висновки

1. Введення гентаміцину 1 раз на добу дозою 10 мг/кг маси тіла у білих щурів чинить нефротоксичну дію.

2. Нефротоксична дія препарату виявляється зменшенням швидкості КФ і порушенням функції канальцевого відділу нефрону.

3. Введення щурам гентаміцину суттєво порушує осморегулювальну функцію нирок, зменшує здатність до осмотичного розведення сечі та, загалом, виведення води й ОАР з організму щурів.

ЛІТЕРАТУРА

1. *Особенности диагностики и лечения острых отравлений медикаментами* / Н. В. Алексеенко, И. П. Шлапак, С. М. Недашковский и др. // Біль, знеболювання і інтенс. терапія. — 2000. — № 1. — С. 133-135.

2. *Берязняков И. Г. Клинико-фармакологическая характеристика аминогликозидов (лекция)* // Клин. антибиотикотерапия. — 2002. — № 5 (19). — С. 18-24.

3. *Венчеров Б. Б. Перша українська школа по антибіотикам* // Укр. пульмонолог. журнал. — 1997. — № 4. — С. 73-77.

4. *Побічна дія антибіотиків аміноглікозидів: гентаміцин* / О. П. Вікторов, В. У. Коваленко, І. О. Логінов, В. П. Яйченя // Современные проблемы токсикологии. — 2002. — № 3. — С. 72-76.



5. *Владимирова М. П.* Механизмы повреждения и компенсации почек при гентамициновой нефропатии // Матер. наукової конф. «IV читання ім. В. В. Підвисоцького»: Тези доп. — Одеса, 2005. — С. 29.

6. *Возіанов О. Ф., Гоженко А. І., Федорук О. С.* Гостра ниркова недостатність. — Одеса: Одес. держ. мед. ун-т, 2003. — 376 с.

7. *Гоженко А. І., Войтенко А. М., Грач Ю. І.* Методы изучения почек при токсикогигиенических исследованиях: Метод. рекомендации. — Одесса, 1991. — 21 с.

8. *Інформаційні повідомлення* Центру побічної дії ліків фармакологічного комітету МОЗ України: Про гостру ниркову недостатність, яку спричиняють лікарські засоби // Ліки. — 1999. — № 2. — С. 113-114.

9. *Наточин Ю. В.* Физиология почки: формулы и расчеты. — Л.: Наука, 1974. — 59 с.

10. *Тубулоинтерстициальные* нарушения при нефротоксическом действии антибиотиков / А. В. Потапова, Ф. У. Дзгоева, И. М. Кутырина и др. // Урология и нефрология. — 1995. — № 3. — С. 11-14.

11. *Appel G. B.* Aminoglycoside nephrotoxicity // Am. J. Med. — 1990. — Vol. 88, N 3. — P. 16-20.

12. *Gentamicin treatment induces simultaneous mesangial proliferation and apoptosis in rats* / Carlos Martinez-Salgado, Eleno Nelida, Morales Ana I. et al. // Kidney International. — 2004. — Vol. 65. — P. 2161-2171.

13. *Mingeot-Leclercq M., Tulkens P. M.* Aminoglycosides: nephrotoxicity // Antimicrob. Agents Chemother. — 1999. — Vol. 43. — P. 1003-1012.

УДК 615.246.9:546.289:591.47-001

В. Д. Лук'янчук, І. Й. Сейфулліна, Н. В. Рисухіна,
О. Е. Марцинко, В. М. Ткаченко

СКРИНІНГ І ПОРІВНЯЛЬНА ОЦІНКА ЕФЕКТИВНОСТІ ЗАСОБІВ ДЕТОКСИКАЦІЇ СЕРЕД КООРДИНАЦІЙНИХ СПОЛУК ГЕРМАНІЮ З БІОЛІГАНДАМИ ПРИ СИНДРОМІ ТРИВАЛОГО РОЗЧАВЛЮВАННЯ

Луганський державний медичний університет,
Одеський національний університет ім. І. І. Мечникова

До важкого виду травми, особливо актуального для промислового регіону Донбасу та достатньо складного у патогенетичному плані, належить синдром тривалого розчавлювання (СТР) м'яких тканин, що, в першу чергу, обумовлено його тяжким клінічним перебігом і високою летальністю. За даними [1], ця травма становить у середньому 30 %, а при розвитку гострої ниркової недостатності — 70 %. Висока летальність при СТР спричинена, перш за все, відсутністю високоефективних засобів лікування цього невідкладного стану на дошпитальному етапі, тобто у ранньому посткомпресійному періоді, які б впливали одночасно на більшість ланок патогенезу цієї патології. Це особливо

важливо в плані запобігання формуванню поліорганної недостатності та травматичного шоку на фоні ендогенної інтоксикації.

Тому пошук і розробка високоефективних і безпечних засобів детоксикації СТР — пріоритетний напрямок сучасної фармакології.

Сьогодні синтезовано велику кількість германійорганічних сполук різної хімічної структури з широким спектром фармакологічної активності. Так, численні координаційні сполуки германію чинять нейротропну, анальгезуючу, гіпотензивну, гепатопротекторну, противірусну, антималярійну, антирадіаційну, антиоксидантну, протизапальну дію. Відомі також детоксикаційні властивості цих сполук при отруєннях

ртуттю, кадмієм та іншими важкими металами [2]. Тому великий інтерес становить подаліше вивчення детоксикаційних властивостей координаційних сполук германію з біолігандами, що і стало теоретичною підставою для проведення скринінгових досліджень цих сполук за умов СТР.

Мета роботи — скринінг і порівняльна оцінка ефективності засобів детоксикації серед координаційних сполук германію з біолігандами на експериментальній моделі ендотоксикозу посттравматичного генезу.

Матеріали та методи дослідження

Досліди виконано на 80 білих безпородних щурах обох статей масою 180–200 г, яких

