



УДК 615.1.015.154

А. І. Гоженко, М. В. Трусова

## ВПЛИВ ГЛУТАРГІНУ НА ДІЯЛЬНІСТЬ НИРОК БІЛИХ ЩУРІВ ЗА УМОВ ТРИВАЛОГО ВВЕДЕННЯ ІФОСФАМІДУ

Одеський державний медичний університет

### Вступ

Відомо, що побічним ефектом клінічного застосування цитостатика іфосфаміду є ушкодження епітелію канальцевого відділу нефрону [19]. Проте на фоні тривалого призначення препарату реєструються виражені структурно-функціональні ознаки ушкодження клубочків [17] і кровоносних судин нирки [12]. За даними клінічних спостережень, тривалий курс протиракової терапії необхідно супроводжувати моніторингом стану діяльності нирок пацієнтів [13]. Актуальність розробки методів корекції ренотоксичної дії іфосфаміду визнається більшістю дослідників [14; 16]. Водночас, результати експериментальних випробувань препаратів, спрямованих на зниження нефротоксичних властивостей іфосфаміду, доводять, що цей напрямок досліджень потребує більш глибокої розробки [14]. На нашу думку, з урахуванням особливостей патогенезу реальних дисфункцій, індукованих іфосфамідом [13], можна припустити, що комбіноване застосування з іфосфамідом новітнього вітчизняного фармакологічного препарату глу-

таргіну може бути цілком доцільним, оскільки його детоксикаційна дія та здатність нормалізувати внутрішньоорганний кровообіг доведена клінічними випробуваннями [5; 10].

**Метою** дослідження було вивчення нефропротекторних властивостей глутаргіну на фоні тривалого введення іфосфаміду білим щурам.

### Матеріали та методи дослідження

В експерименті використовували безпородних білих щурів чоловічої статі з масою тіла 100–120 г. Тварин довільно ділили на 2 групи й утримували на стандартному раціоні. Щурам 1-ї групи (n=14) протягом 7 діб внутрішньоочередово вводили водний розчин іфосфаміду (виробництва фірми ASTA Medica AG, Німеччина) дозою 5 мг/100 г маси тіла. Тваринам 2-ї групи (n=12) іфосфамід вводили за означеною схемою, крім того, через 5 год після кожного введення іфосфаміду внутрішньоочередово вводили водний розчин глутаргіну (виробництва ФК «Здоров'я», Україна) дозою 4 мг/100 г маси тіла. Тваринам контрольної групи (n=15) щодня вводили воду, яка не містила фармакологіч-

них препаратів. Функціональний стан нирок тварин вивчали за умов індукованого діурезу відповідно до описаної в літературі методики [1]. З цією метою тваринам внутрішньошлунково вводили через металевий зонд воду об'ємом 5 % від маси тіла й утримували їх для збирання сечі на 2 год в обмінних клітках. Із експерименту тварин виводили шляхом декапітації під легкою ефірною анестезією. Зібрану кров стабілізували гепарином, центрифугували 15 хв при 3000 об/хв, а отриману плазму крові відбирали для подальших досліджень. В отриманих зразках сечі та плазми крові визначали концентрацію креатиніну фотометричним методом у реакції з пікриновою кислотою [9] на спектрофотометрі СФ-46 (Росія), осмоляльність — криоскопічним методом на осмометрі 3D3 (США). Концентрацію білка в сечі визначали фотометрично в реакції з сульфосаліциловою кислотою [6]. Розрахункові параметри діяльності нирок обчислювали відповідно до описаних у літературі методів [1]. Показники екскреції нирками речовин, досліджуваних в експерименті, подаються в розрахунку на 100 г маси тіла тварин. Статис-



тичний аналіз отриманих даних проводили з використанням t-критерію Стьюдента за традиційною методикою.

### Результати дослідження та їх обговорення

За даними таблиці можна зробити висновок, що введення іфосфаміду протягом 7 діб не спричинює суттєвих порушень функціонального стану нирок тварин. Проте реєструються певні зміни діяльності нирок у щурів, які отримували препарат. Зокрема, в усіх піддослідних групах, порівняно з контролем, спостерігається збільшення об'єму діурезу. Водночас показник концентрації білка в сечі щурів 1-ї та 2-ї груп суттєво не відрізняється від аналогічного параметра інтактних тварин, але виведення білка нирками було дещо більшим, ніж у контролі.

Відзначимо, що відбувається зменшення концентрації креатиніну в сечі, показників його екскреції, а також рівня концентраційного індексу креатиніну (співвідношення величин концентрації креатиніну в сечі й у плазмі крові) у тварин, які отримували іфосфамід. Не виявлено істотних міжгрупових відмінностей показників осмоляльності сечі, втім, темпи виведення осмотично активних речовин (ОАР) нирками щурів, які отримували іфосфамід, помірно зростають. Зазначимо, що комбіноване введення тваринам іфосфаміду і глутаргіну суттєво не впливає на такі параметри діяльності нирок, як об'єм діурезу, концентрація білка в сечі, абсолютні значення виведення нирками білка, осмоляльність сечі та ниркова екскреція ОАР порівняно з групою щурів, які отримували тільки іфосфамід. Проте

призначення глутаргіну сприяє нормалізації концентраційного індексу креатиніну, зростанню екскреції нітратів і запобігає зниженню швидкості клубочкової фільтрації. Також встановлено, що на фоні введення глутаргіну істотно зменшуються значення стандартизованих на 1 мл клубочкового фільтрату екскреції білка й ОАР. Таким чином, проведені дослідження функції нирок щурів в умовах водного навантаження довели, що 7-добове введення тваринам іфосфаміду спричинює помірні зміни показників функціонального стану нирок. Зокрема, надходження препарату до організму тварин спричиняє збільшення діурезу, вірогідне зменшення концентрації креатиніну в сечі й концентраційного індексу креатиніну.

Виходячи з того, що темпи реабсорбції креатиніну нефроцитами є дуже низькими [11], можна припустити, що отримані результати свідчать про те, що іфосфамід впливає на здатність канальцевого епітелію нефрону до всмоктування води. Патогенетичні механізми такого ефекта цитостатика потребують подальшого вивчення. Разом із тим, на нашу думку, вплив фармакологічного препарату на центральні механізми осморегуляції не слід вважати провідною ланкою його нефротропної дії. Підґрунтям для таких висновків є такі факти. Рівень осмоляльності сечі тварин, які отримували цитостатик, суттєво не відрізняється від аналогічного параметра в групі контрольних тварин, при тому, що значення осмоляльності сечі досліджуваних тварин є близькими до мінімальних граничних величин, які спостерігаються у щурів в умовах 5%-го водного навантаження [3]. Саме здатність епітелію дистального канальця до підтримання осмотичного градієнта між люмінальною та міжклітинною рідиною [18], а також адекватна

Таблиця

#### Вплив глутаргіну на функціональний стан нирок білих щурів в умовах тривалого введення іфосфаміду

Показники	Контроль, n=15	1-ша група, n=14	2-га група, n=12
Діурез, мл/(год·100 г м. т.)	1,8±0,1	2,3±0,1 P<0,05	2,3±0,2 P<0,05
Білок сечі, мг/л	27±2	30±4	30±3
Екскреція білка, мг/(год·100 г)	0,041±0,003	0,068±0,007 P<0,01	0,067±0,005 P<0,01
Креатинін сечі, мкмоль/л	1549±29	1008±17 P<0,01	1159±21 P<0,01
Екскреція креатиніну, мкмоль/(год·100 г)	2,9±0,2	2,3±0,3	2,3±0,3
Осмоляльність сечі, мосмоль/кг H <sub>2</sub> O	102±4	96±7	103±5
Екскреція ОАР, мосмоль/(год·100 г)	0,17±0,03	0,22±0,04	0,23±0,03
Концентраційний індекс креатиніну	22,9±0,7	12,0±0,9 P<0,01	17,2±0,8 P<0,01
Кліренс креатиніну, мкл/хв	561±29	390±31 P<0,01	670±35 P<0,01
Екскреція білка на 1 мл клубочкового фільтрату, мг/мл	(1,4±0,2)·10 <sup>-3</sup>	(2,5±0,4)·10 <sup>-3</sup> P<0,01	(1,7±0,5)·10 <sup>-3</sup>
Екскреція ОАР на 1 мл клубочкового фільтрату, мосмоль/мл	(5,1±0,5)·10 <sup>-3</sup>	(8,1±1,2)·10 <sup>-3</sup> P<0,01	(5,8±0,9)·10 <sup>-3</sup>

Примітка. P — показник вірогідності розбіжностей порівняно з контролем; n — кількість спостережень.



реакція процесів секреції аргінін-вазопресину (АВП) у відповіді на гіперволемію і гіпоосмію [15] є одними з основних факторів, які забезпечують виведення з організму надлишків осмотично вільної рідини [3]. Тому, з нашої точки зору, припущення про прямий вплив іфосфаміду на секрецію АВП або зниження під дією препарату бар'єрних властивостей епітелію дистальних сегментів нефрону свідчать, що вони не є основними факторами виявлених ефектів. З другого боку, привертає увагу помітне зменшення швидкості клубочкової фільтрації та приріст абсолютних і стандартизованих на 1 мл фільтрату екскреції білка й ОАР у тварин, які зазнали дії тільки іфосфаміду. Проведені спостереження дають підставу дійти висновку про наявність ураження проксимального відділу нефрону внаслідок введення тваринам цитостатика.

Описані в літературі токсичні ефекти впливу іфосфаміду на епітелій проксимального каналця багато в чому збігаються з результатами власних досліджень. Зокрема, повідомляється, що ослаблення здатності нирок до утворення концентрованої сечі та збільшення ниркових втрат ОАР, як правило, виявляється у пацієнтів, що отримували іфосфамід на фоні яскравої маніфестації синдрому Фанконі [19]. Не можна виключати, що описані зміни нирок тварин, які отримували іфосфамід, є одним із закономірних проявів ренальних дисфункцій токсичного генезу, що можуть бути індуковані солями важких металів, фармакологічними препаратами тощо [4].

Ланцюжок подій, який зрештою спричинює розвиток ниркової недостатності, містить первинні токсичні ефекти на рівні проксимального сегмента нефрону, адаптивну реакцію зменшення швидкості клубочкової фільтрації під впливом

активації ренін-ангіотензинової системи (РАС) [2] і структурно-функціональні зміни медулярної паренхіми нирок і ниркових кровоносних судин вторинного характеру, які розвиваються в умовах стійкої активації РАС [3; 7].

У свою чергу, оцінка нефропротекторних властивостей глутаргіну дозволяє стверджувати, що даний препарат сприяє нормалізації діяльності нирок тварин, які отримували іфосфамід. Враховуючи вищезазначене, головним, на нашу думку, є відсутність зменшення швидкості клубочкової фільтрації при комбінованому введенні препаратів. Крім того, застосування кліренс-методів демонструє такий важливий ефект дії глутаргіну, як відсутність зростання стандартизованої на 1 мл фільтрату екскреції білка й ОАР. За даними літератури, протеїнурія є важливим діагностичним і прогностичним критерієм перебігу ниркової недостатності [8]. Тому близькі до контрольних показників значення стандартизованої екскреції білка в групі тварин, які отримували іфосфамід і глутаргін, можна розглядати як один із важливих захисних ефектів глутаргіну. Додамо, що вірогідне збільшення концентраційного індексу креатиніну в 2-й групі щурів може свідчити про нормалізацію процесів реабсорбції рідини в каналцевому відділі нефрону. Результати досліджень підтверджують, що глутаргін є потужним цитопротектором, який забезпечує дезінтоксикацію організму і має вазодилаторні властивості [5].

Відомо також, що призначення глутаргіну хворим на гепатит різного генезу запобігає розвитку ішемії та колагеноутворенню, забезпечує відновлення функціонального стану ендотелію внутрішньоорганних кровоносних судин [10].

Сукупність даних літератури і власних спостережень дає підставу стверджувати,

що глутаргін слід розглядати як досить ефективний препарат, здатний забезпечувати не тільки гепатопротекторний ефект, але й підтримувати нормальне функціонування нирок в умовах надходження до організму речовин із вираженими нефротоксичними властивостями.

## Висновки

1. Тривале введення іфосфаміду білим щурам призводить до помірних змін функціонального стану нирок, які полягають у зменшенні швидкості клубочкової фільтрації, концентраційного індексу креатиніну, зростанні протеїнурії, збільшенні стандартизованих на 1 мл фільтрату показників екскреції осмотично активних речовин і білка.

2. Комбіноване введення щурам іфосфаміду і глутаргіну демонструє виразний ренопротекторний ефект глутаргіну, оскільки даний препарат запобігає зменшенню швидкості клубочкової фільтрації, нормалізує стандартизовані показники екскреції осмотично активних речовин і білка, а також концентраційного індексу креатиніну.

## ЛІТЕРАТУРА

1. Берхин Е. Б., Иванов Ю. И. Методы экспериментального исследования почек и водно-солевого обмена. — Барнаул: Алтайс. кн. изд-во, 1972. — 199 с.
2. Возіанов О. Ф., Гоженко А. І., Федорук О. С. Гостра ниркова недостатність. — Одеса: Одес. держ. мед. ун-т, 2003. — 375 с.
3. Гоженко А. И. Энергетическое обеспечение основных почечных функций и процессов в норме и при повреждении почек: Дис... д-ра мед. наук. — Черновцы, 1987. — 368 с.
4. Методы изучения почек при токсиколого-гигиенических исследованиях: Метод. указания / А. И. Гоженко, А. М. Войтенко, А. Л. Кухарчук и др. — Одесса: ВНИИ гигиены водного транспорта МЗ СССР, 1991. — 23 с.
5. Меркулова Ю. В., Гомон О. Н., Чайка Л. А. Глутаргін — нові принципи фармакотерапії захворювань печінки: 36. наук. праць наук.-практ. конф. — Харків, 2003. — С. 7-9.



6. Михеева А. И., Богодарова И. А. К методике определения общего белка в моче на ФЭК-Н-56 // Лаб. дело. — 1969. — № 7. — С. 441-442

7. Пішак В. П., Гоженко А. І., Роговий Ю. Є. Тубуло-інтерстиціальний синдром. — Чернівці: Медакадемія, 2002. — 221 с.

8. Ратнер М. Я., Серов В. В., Томила Н. А. Ренальные дисфункции. — М.: Медицина, 1977. — 296 с.

9. Рябов С. И., Наточин Ю. В., Бондаренко Б. Б. Диагностика болезней почек. — Л.: Медицина, 1979. — 256 с.

10. Хухлина О. С. Зміни показників сполучної тканини у хворих на стеатогепатит алкогольного та неалкогольного генезу та їх корекція глутаргіном // Лікар. справа. — 2004. — № 7. — С. 25-28.

11. Шюк О. Функциональное исследование почек. — Прага: Авиценум, 1981. — 463 с.

12. Severe, irreversible renal failure after ifosfamide treatment. A clinicopathologic report of two patients / J. S. Berns, A. Haghghat, A. Staddon et al. // Cancer. — 1995. — Vol. 76, N 3. — P. 497-500.

13. Ifosfamide nephrotoxicity: limited influence of metabolism and mode of administration during repeated therapy in paediatrics / A. V. Boddy, M. English, A. D. Pearson et al. // Eur. J. Cancer. — 1996. — Vol. 32A, N 7. — P. 1179-1184.

14. Silibinin protects against cisplatin-induced nephrotoxicity without compromising cisplatin or ifosfamide anti-tumour activity / C. Bokemeyer, L. M. Fels, T. Dunn et al. // Br. J. Cancer. — 1996. — Vol. 74, N 12. — P. 2036-2041.

15. Aquaporins in the Kidney: From Molecules to Medicine / S. Nielsen, J. Frøkiær, D. Marples et al. // Physiol.

Rev. — 2002. — Vol. 82, N 1. — P. 205-244.

16. Nissim I., Weinberg J. M. Glycine attenuates Fanconi syndrome induced by maleate or ifosfamide in rats // Kidney Int. — 1996. — Vol. 49, N 3. — P. 684-695.

17. Progressive glomerular toxicity of ifosfamide in children / V. K. Prasad, I. J. Lewis, S. R. Aparicio et al. // Med. Pediatr. Oncol. — 1996. — Vol. 27, N 3. — P. 149-155.

18. Reilly R. F., Ellison D. H. Mammalian Distal Tubule: Physiology, Pathophysiology, and Molecular Anatomy // Physiol. Rev. — 2000. — Vol. 80, N 1. — P. 277-313.

19. Concentrating capacity in ifosfamide-induced severe renal dysfunction / R. Rossi, A. Godde, A. Kleinebrand et al. // Ren. Fail. — 1995. — Vol. 17, N 5. — P. 551-557.

УДК 616.3:502.55:620.26+557.146.1

О. В. Кузнєцова

## ФАРМАКОЛОГІЧНА КОРЕКЦІЯ ЗА ДОПОМОГОЮ МЕСНИ І L-КАРНІТИНУ ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЇ НЕЙРОТОКСИЧНОСТІ, ІНДУКОВАНОЇ ПРОТИПУХЛИННИМИ ПРЕПАРАТАМИ

Одеський державний медичний університет

Однією з особливостей застосування різних Протоколів із лікування онкологічних хворих є розвиток побічних ефектів, які знижують ефективність протипухлинної терапії [1–3]. Наводяться дані про розвиток небажаних ефектів із боку соматичної та вегетативної нервової систем, систем крові, травлення, кровообігу й інших систем організму, нейропсихічних розладів і когнітивних порушень у пацієнтів, які отримували лікування паклітакселом (таксоллом) і препаратами платини як у режимах монотерапії, так і в комбінаціях з іншими протипухлинними пре-

паратами [4; 5]. Нами було показано розвиток нейротоксичності за експериментальних умов при застосуванні протипухлинних препаратів таксоллу, цисплатини та вінкристину, що проявлялося формуванням у тварин поведінкових, рухових та електрофізіологічних порушень [6].

Для ефективного проведення тривалих курсів протипухлинного лікування та хіміотерапії, а також для запобігання розвитку побічних ефектів і пошуку нових режимів та схем протипухлинного лікування ми провели низку експериментальних досліджень із суміс-

ним введенням таксоллу, цисплатини та вінкристину з препаратом месна, який має уропротективні властивості, а також L-карнітином, якому притаманні нейропротекторні ефекти [7–9].

**Метою** даної роботи є дослідження впливу месни та L-карнітину на прояви нейротоксичності, індукованої за експериментальних умов таксоллом, цисплатиною та вінкристином.

### Матеріали та методи дослідження

Експериментальні дослідження виконані за умов хронічного експерименту на 220

