

Порівняльний аналіз впливу МІГУ-5 та тіотриазоліну на вміст аденілових нуклеотидів за умов ендогенної інтоксикації

Т.Р.Лучишин, Н.В.Рисухіна, В.Д.Лук'янчук

ДЗ «Луганський державний медичний університет», кафедра фармакології
(завідувач — професор В.Д.Лук'янчук)
Луганськ, Україна

Стаття присвячена вивченню впливу координаційної сполуки германію з нікотинамідом та оксиетилідендифосфоновою кислотою (МІГУ-5) на перебіг біоенергетичних процесів у щурів із синдромом ендогенної інтоксикації на тлі перитоніту. Доведено, що МІГУ-5 здатна попереджати виснаження пулу аденілових нуклеотидів (АТФ, АДФ, АМФ), нормалізуючи також рівень фосфору неорганічного. Тож, на нашу думку, є всі підстави стверджувати, що дана сполука за рахунок своєї мембранопротекторної активності ефективно сприяє збереженню високоенергетичних зв'язків, що порушуються за умов ендотоксемії на тлі перитоніту. Отримані дані вказують на доцільність вивчення МІГУ-5 в якості засобу, який є перспективним у плані його включення до комбінованої фармакотерапії синдрому ендогенної інтоксикації.

Ключові слова: синдром ендогенної інтоксикації, координаційні сполуки германію, фармакотерапія, детоксикуюча активність.

Вступ

Ключову роль у патогенезі синдрому ендогенної інтоксикації (СЕІ) будь-якого походження віддають мембранодеструктивним процесам, у т.ч. і щодо мітохондрій [1]. Це є особливо важливим у патогенетичному відношенні з огляду на той факт, що згідно з теорією Мітчелла [2, 3], компоненти дихального ланцюга, енергетичний потенціал якого перетворюється на енергію хімічних зв'язків АТФ, двічі перетинають мембрану мітохондрій. Тож пошкодження ендотоксичними речовинами субклітинних мембран, і перш за все мітохондріальних, неминуче призведе до роз'єднання процесів окисного фосфорилування та виснаження пулу аденілових нуклеотидів, а в кінцевому підсумку і біоенергетичних процесів в цілому.

Раніше проведеними нами скринінговими дослідженнями встановлена висока лікувально-профілактична ефективність нової оригінальної координаційної сполуки на основі германію, нікотинамідом та оксиетилідендифосфонової кислоти (МІГУ-5) при ендотоксемії різного, у т.ч. і бактеріального генезу [4].

Метою дослідження було вивчити вплив координаційної сполуки МІГУ-5 у порівнянні з референтним препаратом — тіотриазоліном —

на стан енергетичного обміну на моделі перитоніту.

Матеріали та методи дослідження

Дослідження виконані на білих беспородних щурах масою 180-230 г обох статей у лабораторії кафедри фармакології ДЗ «Луганський державний медичний університет» згідно з методичними рекомендаціями ДП «Державний експертний центр МОЗ України» [5]. В якості експериментальної моделі СЕІ на тлі перитоніту слугував гострий патологічний процес, що розвивається у тварин після одномоментного введення в порожнину очеревини 10%-ї калової зависі в дозі 300 мг/кг [6, 7].

В експерименті використано п'ять груп тварин: інтактна, контроль №1, контроль №2, дослідна та референтна. Щурам дослідної серії фармакотерапію експериментального перитоніту проводили комбінацією антибіотика ванкоміцину та МІГУ-5 за умов їх внутрішньоочеревинного введення у такому режимі: через 1 та 6 год від моменту введення 10% калової зависі. Ванкоміцин вводили в дозі 20 мг/кг у вигляді 0,2% водного розчину [8], а МІГУ-5 — 120 мг/кг у вигляді 1% водного розчину. Тварини

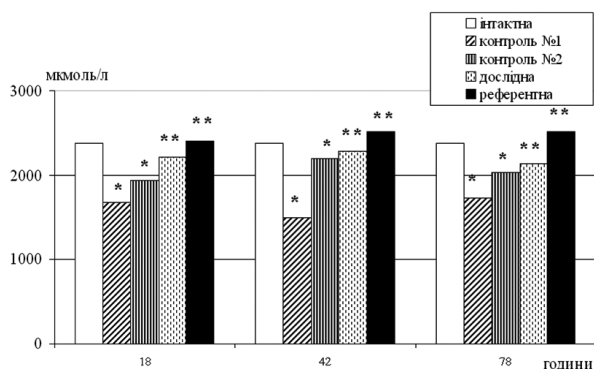


Рис. 1. Вплив МІГУ-5 на динаміку концентрацій АТФ у щурів з ендотоксикозом (n=7).

Примітки: * — $P < 0,05-0,001$ вірогідно у порівнянні з інтактною групою; ** — $P < 0,05-0,001$ вірогідно у порівнянні з контролем №1.

референтної групи отримували дозу ванкоміцину, що й у дослідній групі, і тіотриазолін як препарат порівняння з розрахунку 117 мг/кг у вигляді 2,5% водного розчину [9] в аналогічному режимі застосування. Щури контролю №2 отримували у вищезазначеному режимі дозування ванкоміцину, а контрольної групи №1 — внутрішньоочеревинно еквіоб'ємну кількість ізотонічного розчину натрію хлориду.

Визначення вмісту АТФ, АДФ і АМФ у мембранах еритроцитів щурів проводили методом тонкошарової хроматографії [10] на пластинах фірми «Merck» (Німеччина). Концентрацію фосфору неорганічного ($\Phi_{\text{н}}$) визначали за допомогою наборів «Філісіт-Діагностика» (Дніпропетровськ, Україна).

Отримані в експерименті дані статистично обробляли за допомогою t-критерію Стьюдента [11].

Результати дослідження та їх обговорення

Результати проведених досліджень, що наведені до аналізу на рис. 1, свідчать про те, що у щурів із перитонітом (контроль №1) відзначається суттєвий дисбаланс пулу макроергів процесів енергозабезпечення, що проявляється значним зниженням, головним чином, рівня АТФ. Встановлено, що вміст цього нуклеотиду в організмі тварин за умов патологічного стану, що моделюється, значно знижується з максимальною різницею на 42 год., коли рівень АТФ становить 63% від рівня «здорових» тварин. У подальшому на 78 год., з моменту моделювання даного екстремального стану, спостерігається тенденція до збільшення концентрації АТФ, однак у порівнянні з інтактною групою тва-

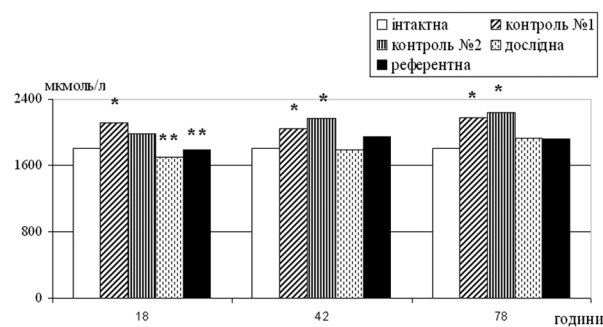


Рис. 2. Вплив МІГУ-5 на динаміку концентрацій АДФ у щурів з ендотоксикозом (n=7).

Примітки: * — $P < 0,05-0,001$ вірогідно у порівнянні з інтактною групою; ** — $P < 0,05-0,001$ вірогідно у порівнянні з контролем №1.

рин він усе ще залишається вірогідно нижчим ($P < 0,001$).

На фоні ж проведення комбінованої фармакотерапії СЕІ за допомогою МІГУ-5 та ванкоміцину реєструється досить суттєве підвищення концентрації АТФ. Так, вже на 18 год. з моменту розвитку ендотоксикозу концентрація цього нуклеотиду на 32,4% вища, ніж у контролі №1, а на 42 та 78 год. спостереження ця різниця становить 52,4% і 23,5%, відповідно. Слід також зазначити, що вельми вагомим є внесок досліджуваної германійорганічної сполуки в корекцію енергетичного дисбалансу, оскільки концентрація АТФ у дослідній групі в середньому майже на 8% вище за таку, що зареєстрована у групі тварин, які отримували лише ванкоміцин (контроль №2) (рис. 1).

Наявність енергетичного дисбалансу за умов ендотоксикозу експериментально під-

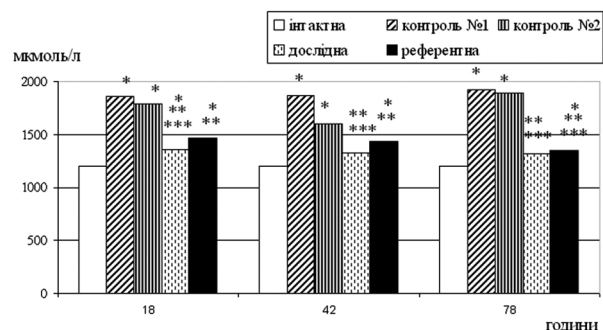


Рис. 3. Вплив МІГУ-5 на динаміку рівня АМФ у щурів із перитонітом (n=7).

Примітки: * — $P < 0,05-0,001$ вірогідно у порівнянні з інтактною групою; ** — $P < 0,05-0,001$ вірогідно у порівнянні з контролем №1; *** — $P < 0,05-0,001$ вірогідно у порівнянні з контролем №2.

Вплив МІГУ-5 на динаміку рівня фосфору неорганічного (ммоль/л) у сироватці крові щурів за умов ендотоксикозу на тлі перитоніту (n=7)

Групи тварин	Терміни дослідження (години)		
	18	42	78
Інтактна		2,22±0,01	
Контроль №1	1,44±0,07 P ₁ <0,001	1,57±0,05 P ₁ <0,001	1,70±0,05 P ₁ <0,001
Контроль №2	1,85±0,02 P ₁ <0,001	1,97±0,15 P ₁ >0,05	2,09±0,12 P ₁ >0,05
Дослідна	1,97±0,09 P ₁ <0,05	2,12±0,11 P ₁ >0,05	2,07±0,04 P ₁ <0,01
	P ₂ <0,01	P ₂ <0,01	P ₂ <0,001
	P ₃ <0,01	P ₃ >0,05	P ₃ >0,05
	P ₄ >0,05	P ₄ >0,05	P ₄ >0,05
Референтна	2,00±0,08 P ₁ <0,05	2,17±0,15 P ₁ >0,05	2,22±0,13 P ₁ >0,05
	P ₂ <0,01	P ₂ <0,01	P ₂ <0,01
	P ₃ >0,05	P ₃ >0,05	P ₃ >0,05

Примітки: P₁ — вірогідно в порівнянні з інтактною групою; P₂ — вірогідно в порівнянні з контролем №1; P₃ — вірогідно в порівнянні з контролем №2; P₄ — вірогідно в порівнянні з референтною групою.

тверджується і динамікою змін вмісту іншого макроергу — АДФ, що зображено на рис. 2, з якого видно, що у щурів контролю №1 рівень цього нуклеотиду перевищує показники інтактною серії тварин у середньому на 16,6% протягом усього терміну спостереження.

Зовсім протилежна динаміка концентрації АДФ реєструється у серії тварин, у яких на фоні проведення фармакокорекції МІГУ-5 має місце досить суттєве зниження вмісту даного макроергу в порівнянні з тваринами без лікування на 24,1%, 13,9%, 13,2% на 18-й, 42-й та 78-й год. дослідження відповідно. При цьому слід відмітити, що за умов застосування германійорганічної сполуки, що досліджується, динаміка вмісту АДФ змінюється таким чином, що впродовж усього експерименту не реєструється вірогідних відмінностей зі значеннями, зафіксованим в інтактній і референтній серіях (рис. 2).

Останнім із трійки макроергів, що визначались, потребує аналізу динаміка концентрації АМФ, котрий, як відомо, утворюється при гідролізі АТФ із вивільненням енергії, а отже, відображає стан окисного фосфорилування, що складає сутність енергетичного обміну. Доведено, що у тварин контрольної групи №1, які представлені на рис. 3, концентрація АМФ значно та вірогідно підвищується в усі строки дослідження в середньому в 1,6 разу (P<0,001) відносно інтактної групи.

Інший характер кривої динаміки АМФ реєструється у серії тварин із СЕІ, яким із лікувально-профілактичною метою вводили МІГУ-

5. Згідно з наведеними на рис. 3 даними, вміст АМФ у дослідній групі впродовж експерименту вірогідно нижчий, ніж у контролі, не маючи при цьому відмінностей із рівнем аналізованого макроергу, встановленим у інтактних щурів починаючи із 42-ї год. дослідження. Більш того, МІГУ-5 за ефективністю не поступається тіотриазоліну, перешкоджає деградації АТФ, на що вказує відсутність вірогідних відмінностей (P>0,05) у серії дослідних тварин порівняно з референтною групою.

Як ми вже згадували, задля збереження нормального енергозабезпечення в організмі обов'язковою умовою є структурно-функціональна спроможність мітохондріальних мембран. Крім того, головна частка АТФ утворюється саме за умов окисного фосфорилування, тож концентрація неорганічного фосфору відіграє важливу роль у підтриманні енергетичного гомеостазу. Тому, з огляду на наведене обґрунтування, ми вивчили в динаміці вміст неорганічного фосфату за умов перитоніту та фармакотерапії МІГУ-5. Отримані експериментальні дані наведені в табл. 1.

Встановлено, що в сироватці крові тварин із каловим перитонітом (контроль №1) у всі терміни дослідження спостерігається вірогідне зниження рівня Ф_н у середньому на 29% у порівнянні з показниками інтактної групи (P<0,001). У той же час у тварин, які отримували МІГУ-5, рівень Ф_н був вищий, ніж у контролі №1 на 37%, 35% і 22% відповідно строкам дослідження. Більш того, у дослідній групі в усі

терміни експерименту концентрація Φ_{II} не має вірогідних відмінностей із референтною групою ($P > 0,05$) та на 42-й год. із групою «здорових» тварин (табл. 1).

Висновки

Комплексні дослідження стану біоенергетичних процесів в організмі за результатами визначення аденилових нуклеотидів та фосфору неорганічного довели наступне:

1. Обрана модель ендогенної інтоксикації, що характеризується виразними проявами енергодефіциту, в основі якого лежить дисбаланс у системі АТФ-АДФ-АМФ та Φ_{II} упродовж усіх термінів дослідження, є адекватною. Адже виходячи з характеру диспропорційного вміс-

ту всіх досліджуваних аденилнуклеотидів, слід наголосити на порушенні процесів окисного фосфорилування, котрі базуються на мембранопошкоджуючих процесах, що інтенсивно формуються за умов форми ендотоксемії, що вивчається.

2. Експериментально доведена вельми висока фармакокоригуюча ефективність МІГУ-5 щодо усунення дисбалансу в системі аденилнуклеотидів, включаючи фосфор неорганічний. У той же час порівняльний аналіз енергопротекторних властивостей МІГУ-5 та референтного препарату дає підстави стверджувати, що досліджувана координаційна сполука германію не тільки не поступається тіотриазоліну, але й у низці випадків перевершує останній.

Література

1. Іванюта Л.І. Ендогенна інтоксикація: причини виникнення, значення для клінічного застосування (огляд) / Л.І.Іванюта, І.О.Баранецька // Здоров'я жінки. — 2006. — №1 (25). — С. 252-256.
2. Гонський Я.І. Біохімія людини / Я.І.Гонський, Т.П.Максимчук. — Тернопіль: Укрмедкнига, 2001. — 936 с.
3. Мембранные преобразователи энергии: учебно-методическое пособие / Под ред. В.Н.Попова, М.И.Фалалеевой, А.Т.Епринцева. — Воронеж: Изд-во ВГУ, 2004. — 27 с.
4. Координаційні сполуки германію — потенційні засоби знешкодження при ендотоксикозі / В.Й.Кресюн, Т.Р.Лучишин, І.Й.Сейфулліна [та ін.] // Журнал АМН України. — 2011. — Т.18, №1. — С. 120-125.
5. Доклинические исследования лекарственных средств: метод. рек. / Под ред. член-корр. АМН Украины А.В. Стефанова. — К., 2002. — 567 с.
6. Ременник С.С. К вопросу о создании экспериментальной модели перитонита / С.С.Ременник // Здравоохранение Туркменистана. — 1965. — №7. — С. 21-25.
7. Деркачевська В.В. Експериментальна оцінка детоксикуючої активності корвітину при каловому перитоніті: автореф. дис. на здобуття наук. ступеня канд. фарм. наук: спец. 14.03.05 «Фармакологія» / В.В.Деркачевська. — Національний фармацевтичний університет. — Харьков, 2010. — 20 с.
8. Образование интерферона при экспериментальном гнойно-септическом перитоните в процессе лечения / В.А.Деев, С.Л.Рыбалко, С.Т.Дядюн [и др.] // Лабораторная диагностика. — 2004. — №1. — С. 51-53.
9. Лукьянчук В.Д. Разработка оптимального режима дозирования тиотриазолина при синдроме длительного раздавливания / В.Д.Лукьянчук, Д.М.Болгов, Д.С.Кравец // Буковинський медичний вісник. — 2002. — Т.6, №3. — С. 177-181.
10. Захарова Н.Б. Тонкослойная хроматография нуклеотидов эритроцитов на пластинках силуфол / Н.Б.Захарова, В.И.Рубин // Лабораторное дело. — 1980. — №12. — С. 735-738.
11. Гланц С. Медико-биологическая статистика / С.Гланц., пер с англ. — М.: Практика, 1999. — 459 с.

Т.Р.Лучишин, Н.В.Рисухина, В.Д.Лукьянчук. Сравнительный анализ влияния МИГУ-5 и тиотриазолина на содержание адениловых нуклеотидов в условиях эндогенной интоксикации. Луганск, Украина.

Ключевые слова: синдром эндогенной интоксикации, координационные соединения германия, фармакотерапия, детоксицирующая активность.

Статья посвящена изучению влияния координационного соединения германия с никотиномидом и оксиэтилидендифосфоновой кислотой (МИГУ-5) на течение биоэнергетических процессов у крыс с синдромом эндогенной интоксикации на фоне перитонита. Доказано, что МИГУ-5 способна предупреждать истощение пула адениловых нуклеотидов (АТФ, АДФ, АМФ), нормализуя также уровень. Таким образом, по нашему мнению, есть все основания утверждать, что данное соединение за счет своей мембранопротекторной активности эффективно способствует сохранению высокоэнергетических связей, которые нарушаются в условиях эндотоксемии на фоне перитонита. Полученные данные указывают на целесообразность изучения МИГУ-5 в качестве средства, перспективного в плане его включения в комбинированную фармакотерапию синдрома эндогенной интоксикации.

T.R.Luchishin, N.V.Risukhina, V.D.Lukjanchuk. Comparative analysis of the influence of migu-5 and thiotriazolium on maintenance of adenylic nucleotides in conditions of endogenous intoxication. Lugansk, Ukraine.

Key words: syndrome of endogenous intoxication, coordinative compounds of germanium, pharmacotherapy, detoxicative activity.

The article is devoted to the study of influence of coordinative compound of germanium with nicotinamide and oxyethylidendiphosphonic acid (MIGU-5) on kinetics of energy reactions in rats with syndrome of endogenous intoxication on background of peritonitis. It is proved that MIGU-5 is able to prevent exhaustion of adenylic nucleotides' pool (ATP, ADP, AMP), normalizing in the same time the level of inorganic phosphorus. Thus, to our opinion, there are all grounds to assert that due to membrane protective activity this compound promote protection of high-energy bounds which are violated in conditions of endotoxemia on a background of peritonitis. This data point on reasonability to study MIGU-5 as a remedy, which is perspective regarding its inclusion into combined pharmacotherapy of endotoxycosis.

Надійшла до редакції 19.01.2012 р.

© Український журнал екстремальної медицини імені Г.О.Можасєва, 2012
УДК 616 — 022 — 036.22 — 08 — 053.2

Случай повторного заболевания генерализованной формой менингококковой инфекции

Е.М.Никонова, Е.В.Гриценко, Э.А.Дикая, И.М.Лашина

ГЗ «Луганский государственный медицинский университет», кафедра анестезиологии, интенсивной терапии и экстренной медицинской помощи (заведующий — доцент Ю.И.Налапко)
Луганск, Украина

В статье представлен ретроспективный анализ наблюдения ребенка с повторным заболеванием в течение года генерализованной формой менингококковой инфекции, находившегося на лечении в отделении интенсивной терапии. Проанализированы возможные причины, механизмы развития и клиническая диагностика с позиций современных литературных данных, освещающих эту проблему.

Ключевые слова: менингококковая инфекция, интенсивная терапия.

Введение

Менингококковая инфекция является одной из самых опасных инфекционных заболеваний, обуславливающих высокую смертность у детей при несвоевременно начатом лечении. Пик развития генерализованных форм приходится на младшую возрастную группу. Общеизвестным считается факт развития устойчивого иммунитета после перенесенной инфекции.

Сотрудники отделения интенсивной терапии детских инфекций Луганской городской детской больницы №1 наблюдали повторный случай развития гнойного менингита с менингококкемией у одного и того же ребенка в возрасте до одного года через 4 месяца после первично перенесенной генерализованной формы менингококковой инфекции.

Клиническое наблюдение

Ребенок К. в возрасте 5 мес. поступил в отделение интенсивной терапии с клиническими проявлениями генерализованного воспалительного процесса, тяжелой полиорганной недостаточностью на 5-е сутки от начала заболевания.

Анамнестические данные указывали на классическое развитие генерализованной формы менингококковой инфекции. Заболевание началось с симптомов ринофарингита, постепенно нарастающего эндотоксикоза. После осмотра педиатром назначены общепринятые мероприятия по лечению ОРВИ. Первые высыпания возникли на фоне гипертермии и не носили характера геморрагической сыпи, были расценены как аллергические, что послужило