

ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНЕ ВИВЧЕННЯ ДЕЯКИХ ЛІКУВАЛЬНИХ ЕФЕКТІВ ЕНТЕРОСОРБЦІЇ

*Л.О. Сахно, кандидат біол. наук, К.І. Бардахівська, кандидат біол. наук,
В.М. Масленний, кандидат біол. наук, Є.О. Снежкова, кандидат біол. наук,
О.С. Сидоренко, кандидат тех. наук, О.М. Щербатюк,
В.Г. Ніколаєв, доктор мед. наук, професор, член-кор. НАН України*

Інститут експериментальної патології, онкології і радіобіології ім. Р.Є. Кавецького НАН України, м. Київ

РЕЗЮМЕ. Досліджено вплив ентеросорбції на перебіг індукованої дисліпідемії у кролів та протипухлинну активність, токсичні реакції цисплатину у щурів з карциномою Герена. Показано, що тритижневий курс вуглецевих ентеросорбентів приводить до нормалізації основних показників ліпідного і білкового обміну, що залишаються суттєво зміненими у контрольній групі. Використання вуглецевих ентеросорбентів через годину після внутрішньовенного введення цисплатину дозволяє попередити значні токсичні пошкодження тканин нирок, печінки і селезінки, притаманні побічній дії цитостатика, на тлі повного збереження його протипухлинної активності.

Ключові слова: ентеросорбція, активовані волокнисті вуглецеві сорбенти, дисліпідемія, цисплатин, хіміотерапія.

Ентеросорбція (ЕС) вже сьогодні є невід'ємною складовою комплексної терапії захворювань, пов'язаних із розвитком ендо- та екзогенних інтоксикацій [1]. Можливості ЕС постійно зростають завдяки розробці нових сучасних сорбентів медичного призначення, їх лікувальних форм та підходів до застосування. Певне значення для розширення показань щодо використання ентеросорбентів має вивчення їх лікувальних ефектів на експериментальних моделях патологічних станів у тварин. Проведені дослідження представлені двома фрагментами, що розглядають ефективність використання ЕС для корекції біохімічних показників крові при індукованій дисліпідемії у кролів та системної токсичності цисплатину у щурів-пухлиноносіїв.

Дисліпідемії, насамперед підвищений вміст в крові холестерину, тригліцеридів і атерогенних ліпопротеїдів є важливим фактором розвитку атеросклерозу та патогенетично пов'язаних з ним захворювань серцево-судинної системи – інфаркту міокарда, хронічних форм ішемічної хвороби серця, мозкового інсульту, облітеруючого атеросклерозу нижніх кінцівок та ін. [2]. Незважаючи на те, що сучасні гіполіпідемічні препарати є фармакологічно активними лікарськими засобами, питання щодо їх порівняльної ефективності, впливу на тривалість і якість життя хворих, які страждають на атеросклероз, залишаються предметом численних клінічних випробувань та наукових дискусій. Дія гіполіпідемічних препаратів супроводжується побічними ефектами, ризик яких може значно збільшуватися при їх комбінованому застосуванні [3]. У деяких випадках, а саме при важких захворюваннях печінки, жовчного міхура, нирок, а також при вагітності і годуванням груддю, призначення цих засобів взагалі протипоказане. У цьому зв'язку особлива увага

приділяється пошуку нових більш безпечних способів корекції дисліпідемій, серед яких достатньо популярним є застосування різноманітних харчових домішок з гіпохолестеринемічною дією – дієтичних жирних кислот, волокон, фітостеролів [4], прополісу [5], куркуміну, капсаїцину [6], низькомолекулярного хітозану [7], а також сорбційних засобів. Ефективність вуглецевого сорбенту AST-120 для попередження прогресування нефротичного синдрому і ниркової недостатності доведена у дослідях на щурах з гіперхолестеринемією [8].

Цисплатин (ЦП), що сьогодні широко використовуються у схемах лікування різноманітних злоякісних пухлин, характеризується дозо-залежною нефротоксичністю, яка має кумулятивний характер і є основним токсичним фактором, що лімітує його сумарну дозу через ризик розвитку важкої ниркової недостатності [9]. Саме тому пошук шляхів мінімізації системної токсичності ЦП без втрати його протипухлинної активності є дуже актуальним завданням. Перспективність використання ЕС з метою нівелювання токсичних ефектів протипухлинних цитостатиків підтверджена результатами експериментальних досліджень [10,11] та даними клінічних спостережень [12-14]. Проте відкритим залишається важливе питання, що стосується правомірності прийому ентеросорбентів вже в перші години після закінчення сеансу хіміотерапії з метою максимального попередження системних токсичних ефектів цього швидкодіючого цитостатика, зважаючи на ризик зниження його протипухлинної дії через можливість поглинання частини препарату.

Матеріали та методи дослідження. Дослідження були проведені на лабораторних кролях-самцях (n=6) масою 2,70±0,13 кг розводки віварію Національного наукового центру

«Інститут кардіології імені академіка М.Д. Стражеска» НАМН України та нелінійних щурах-самках ($n=32$) масою 200 ± 20 г розводки віварію Інституту експериментальної патології, онкології і радіобіології ім. Р.Є. Кавецького НАН України (ІЕПОР). Всі процедури з тваринами виконувались згідно з правилами та вимогами локальної етичної комісії ІЕПОР. У якості ентеросорбентів використовувались дисперговані волокна активованого волокнистого вуглецевого матеріалу АУВМ-Днепр-МН (ОАО Броварський завод порошкової металургії, Україна). Для моделювання дисліпідемії кролям протягом 4 тижнів з кормом вводили холестерин (Cholesterol, 95%, stabilized Acros Organic, USA) із розрахунку 1 г/кг і холеву кислоту (Cholic acid, 97%, Acros Organic, USA) — 0,1 г/кг маси тіла відповідно. Після цього кролі дослідної групи протягом трьох тижнів отримували ентеросорбент у дозі 1,3 г/кг маси тіла тварини на добу. Перебіг індукованої дисліпідемії, а також ефективність застосування ЕС контролювали за біохімічними показниками сироватки крові та маси тіла тварин. Кров у кролів брали з нижньої вушної вени. Загальні ліпіди визначали спектрофотометрично з використанням набору реагентів (ТОВ НВП «Філісіт-Діагностика», Україна). Вміст тригліцеридів, загального холестерину (ХС), ліпопротеїдів високої (ЛПВЩ), низької (ЛПНЩ), дуже низької (ЛПДНЩ) щільності, загального білка, альбуміну, глобулінів і С-реактивного білка вимірювали на біохімічному аналізаторі VITROS-250. Індекс атерогенності визначали за формулою: $\text{ХС} - \text{ЛПВЩ} / \text{ЛПНЩ}$.

Карциному Герена Т8 перещеплювали щурам підшкірно у ліве стегно. Цисплатин (Верофарм, РФ) вводився через добу внутрішньовенно у дозі 1,0 мг на 1 кг маси тіла тварини протягом двох тижнів, починаючи з 5 доби, коли об'єм пухлини досягав приблизно $0,5 \text{ см}^3$. Вуглецеві ентеросорбенти у кількості 0,65 г/кг маси тіла у вигляді суспензії у 2 мл дистильованої води щоденно вводились за допомогою зонду у шлунок тварин через 1 годину після введення ЦП. Шури, яким вводили тільки ЦП, замість ентеросорбенту отримували 2 мл дистильованої води. Щурам, які отримували тільки ентеросорбент, замість ЦП внутрішньовенно вводили 0,5 мл фізіологічного розчину. Через 3 доби після останнього введення препаратів (22 доба) щурів зважили, після чого під ефірним наркозом була взята кров з *vena cava inferior*. Внутрішні органи та пухлини були виділені, промиті та зважені. Вміст креатинину плазми крові визначали за стандартною біохімічною методикою з використанням Clinical System (Beckman, CA). Для морфологічних досліджень тканини органів і

пухлин фіксували у 4% буферному розчині формаліну та заливали у парафін згідно з загальним методом. Тонкі зрізи фарбували гематоксилін-еозином.

Статистичну обробку результатів проводили з використанням програми Microsoft Excel, достовірність результатів визначали за *t*-критерієм Стьюдента.

Результати досліджень та їх обговорення.

Мета першого фрагменту роботи полягала у визначенні впливу вуглецевого ентеросорбенту на основні показники ліпідного і білкового обміну при індукованій дисліпідемії у кролів.

У результаті 4-тижневого введення до раціону кролів холестерину і холевої кислоти концентрація загальних ліпідів сироватки крові збільшилася у понад 11 разів, тригліцеридів — у 3 рази (табл.1). Вміст загального холестерину зріс більш ніж у 30 разів, причому головним чином за рахунок різкого збільшення концентрації ЛПНЩ (більш ніж у 120 разів). Про значну перевагу ЛПНЩ і ЛПДНЩ у складі загального холестерину свідчить також зростання майже у 20 разів індексу атерогенності. Вміст загального білка у сироватці крові кролів наприкінці 4 тижня підвищився у 1,25 раза, при цьому концентрація альбуміну не змінювалася, а сумарний вміст глобулінів збільшився у 2 рази. Концентрація С-реактивного білка зросла у 2,25 раза. Маса кролів за цей період збільшилась на 0,48 кг і становила $3,2\pm 0,21$ кг.

Як видно із табл. 2, після припинення введення кролям холестерину і холевої кислоти відбувається помітне природне зниження практично всіх показників ліпідного і білкового обміну.

Так, у кролів контрольної групи більш ніж у 2,5 раза зменшився вміст загальних ліпідів, у 1,7 раза — тригліцеридів та у 4,4 раза — загального холестерину. При цьому концентрація ЛПВЩ суттєво не змінювалася, а ЛПНЩ та ЛПДНЩ зменшилася у 5 та майже 2 рази відповідно, індекс атерогенності знизився у понад 3 рази. Суттєвих змін у показниках білкового обміну в контрольній групі кролів не спостерігалось, концентрація С-реактивного білка знизилась у 1,5 раза. У дослідній групі тварин, що отримували вуглецевий ентеросорбент, відзначена нормалізація всіх досліджених показників, а саме: зниження концентрації загальних ліпідів майже у 7 разів, тригліцеридів — у понад 3 рази, загального холестерину — більш ніж у 11 разів у порівнянні з показниками до початку проведення ентеросорбції. Вміст ЛПВЩ суттєво не змінився, а ЛПНЩ і ЛПДНЩ знизився більш ніж у 17 і 3 рази відповідно. Про відновлення під впливом ЕС балансу ліпопротеїдів різної щільності у складі

холестерину свідчить нормалізація індексу атерогенності. У дослідній групі на відміну від контрольної в сироватці крові кролів спостерігалось зниження вмісту загального білка у 1,25 раза, причому концентрація альбуміну залишалася незмінною, тоді як сумарний вміст глобулінів зменшився майже у 2 рази. У 2,25 раза впала концентрація С-реактивного білка. Слід зазначити, що маса кролів за 3 тижні не змінилася у контрольній групі, у дослідній знизилася на 10%.

Таким чином, проведені дослідження переконливо довели ефективний вплив вуглецевих ентеросорбентів на перебіг індукованої дисліпідемії у кролів, що проявилось у нормалізації основних біохімічних показників сироватки крові, а також зниженні маси тіла кролів. Завдяки високій ефективності, а також безпеч-

ності застосування метод ЕС, який пропонується поєднувати з дієтичним харчуванням, можна розглядати як альтернативний підхід до корекції дисліпідемій різного генезу і, в першу чергу, аліментарних, а також при непереносимості традиційної терапії.

Дослідження наступного фрагменту роботи були присвячені вивченню впливу вуглецевих ентеросорбентів у режимі використання через годину після внутрішньовенного введення ЦП на його протипухлинну дію та токсичні реакції.

Показовим критерієм проявів системного токсикозу є зниження маси тіла та зміна маси деяких внутрішніх органів. Після курсу ЦП щури з карциномою Герена втрачали $13,1 \pm 8,7\%$ маси тіла. Щоденне введення ентеросорбентів зменшувало цю втрату у 1,6 раза, тобто до $8,3 \pm 3,7\%$ маси тіла. Під впливом ЦП у щурів-

Таблиця 1

Біохімічні показники сироватки крові кролів у динаміці розвитку індукованої дисліпідемії

№	Біохімічні показники	Вихідні значення	Через 2 тижні	Через 3 тижні	Через 4 тижні
1	Загальні ліпіди, г/л	$3,20 \pm 0,49$	$14,70 \pm 1,59^*$	$17,69 \pm 0,49^*$	$37,50 \pm 2,33^*$
2	Загальний холестерин, ммоль/л	$0,87 \pm 1,59$	$15,21 \pm 1,29^*$	$19,04 \pm 1,11^*$	$27,86 \pm 1,99^*$
3	Тригліцериди, ммоль/л	$0,83 \pm 0,05$	$2,22 \pm 0,15^*$	$1,74 \pm 0,15^*$	$2,50 \pm 0,26^*$
4	ЛПВЩ, ммоль/л	$0,28 \pm 0,09$	$1,39 \pm 0,17^*$	$0,78 \pm 0,05^*$	$0,65 \pm 0,11^{****}$
5	ЛПНЩ, ммоль/л	$0,21 \pm 0,02$	$12,66 \pm 1,30^*$	$17,49 \pm 1,09^*$	$26,15 \pm 1,89^*$
6	ЛПДНЩ, ммоль/л	$0,39 \pm 0,05$	$1,04 \pm 0,06^*$	$0,86 \pm 0,10^{**}$	$1,20 \pm 0,18^{**}$
7	Індекс атерогенності	$2,11 \pm 0,16$	$9,94 \pm 0,84^*$	$23,41 \pm 1,52^*$	$41,86 \pm 2,44^*$
8	Загальний білок, г/л	$55,71 \pm 2,93$	$65,71 \pm 3,53^{****}$	$63,53 \pm 1,48^{****}$	$70,37 \pm 3,62^{**}$
9	Альбумін, г/л	$40,00 \pm 1,91$	$40,29 \pm 1,25$	$40,43 \pm 0,79$	$40,71 \pm 1,79$
10	Глобуліни, г/л	$15,64 \pm 1,65$	$24,95 \pm 3,22^{****}$	$23,73 \pm 2,08^{****}$	$29,39 \pm 2,52^*$

Примітки: * — $p < 0,001$; ** — $p < 0,01$; *** — $p < 0,02$; **** — $p < 0,05$ у порівнянні з вихідними значеннями

Таблиця 2

Біохімічні показники сироватки крові кролів після ентеросорбції

№	Біохімічні показники	До початку ентеросорбції	Через 3 тижня після ентеросорбції	
			Дослідна група	Контрольна група
1	Загальні ліпіди, г/л	$37,50 \pm 2,33$	$5,44 \pm 1,08^*$	$13,82 \pm 0,25$
2	Загальний холестерин, ммоль/л	$27,86 \pm 1,99$	$2,40 \pm 0,49^{**}$	$8,30 \pm 1,18$
3	Тригліцериди, ммоль/л	$2,50 \pm 0,26$	$0,79 \pm 0,31^*$	$1,43 \pm 0,58$
4	ЛПВЩ, ммоль/л	$0,65 \pm 0,11$	$0,52 \pm 0,08$	$0,44 \pm 0,17$
5	ЛПНЩ, ммоль/л	$26,15 \pm 1,89$	$1,52 \pm 0,26^{**}$	$5,16 \pm 1,27$
6	ЛПДНЩ, ммоль/л	$1,20 \pm 0,18$	$0,37 \pm 0,14$	$0,66 \pm 0,26$
7	Індекс атерогенності	$41,86 \pm 2,44$	$3,62 \pm 0,38^*$	$13,32 \pm 1,12$
8	Загальний білок, г/л	$70,37 \pm 3,62$	$56,16 \pm 0,21^*$	$67,75 \pm 2,04$
9	Альбумін, г/л	$40,71 \pm 1,79$	$40,00 \pm 0,82$	$42,00 \pm 0,82$
10	Глобуліни, г/л	$29,39 \pm 2,52$	$16,15 \pm 1,02^*$	$25,75 \pm 1,22$
11	С-реактивний білок, мкг/мл	$54,00 \pm 3,51$	$24,00 \pm 3,92^{**}$	$36,00 \pm 0,00$

Примітки: * — $p < 0,01$; ** — $p < 0,05$ у порівнянні з контрольною групою

пухлиноносіїв спостерігалась гіпертрофія нирок – їх відносна маса підвищувалась на 33,9% у порівнянні з нирками інтактних контрольних тварин ($p \leq 0.05$), що розглядається як прояв компенсаторної реакції у відповідь на дію нефротоксичних агентів і обумовлена адаптивним збільшенням розмірів збережених функціонуючих нефронів [15]. На фоні ЕС цей показник вірогідно не відрізнявся від контрольних значень. Рівень креатиніну плазми крові, який є одним із стандартних маркерів пошкодження гломерулярного апарату нирок [15, 16], був підвищений після курсу ЦП на 30%, становлячи $80,3 \pm 9,0$ мкмоль/л ($p \leq 0,05$). У результаті щоденного введення ентеросорбентів цей показник дорівнював $67,7 \pm 9,2$ мкмоль/л у порівнянні з $61,9 \pm 5,7$ мкмоль/л у контрольних тварин. Отримані дані, що свідчать про модифікуючий вплив ЕС на системну токсичність ЦП, знайшли переконливе підтвердження під час порівняльного аналізу змін гістологічної структури внутрішніх органів щурів під впливом ЦП та на тлі ЕС.

Курс ЦП викликає значні токсичні пошкодження тканин внутрішніх органів щурів-пухлиноносіїв. У печінці превалюють гепатоцити, що знаходяться у стані некробіозу, більшість інших має ознаки вираженої дистрофії (рис. 1а). Крім того, помітне руйнування поверхневих мембран, визначаються голі ядра, тінні клітин та пуста цитоплазма. Між тяжами гепатоцитів видно невеликі крововиливи, а також гіалінізація частини судин. У нирках

зафіксовано зміну анатомічної області розташування клубочків, у яких різко зменшена кількість функціональних клітин, відмічено дистрофічні зміни практично в усіх функціональних клітинних елементах (рис. 1б). Для морфологічної будови селезінки характерним є формування великих вторинних зародкових центрів, спустошення клітин у крайовій зоні та деструкція еритроцитів у червоній пульпі з утворенням невеликих крововиливів (рис. 1в).

Морфологічна структура тканин внутрішніх органів щурів, що отримували ЦП на фоні ЕС, страждає значно меншою мірою, хоча слід зазначити, відрізняється у різних тварин. Будова печінки однієї з восьми тварин відповідає нормі. У решти гепатоцити мають ознаки дистрофії різного ступеня виразності, навколо судин зафіксовано появу так званих темних гепатоцитів, що мають більш базофільну цитоплазму і міцне ядро та представляють собою молоді клітини печінки, які замішують загиблі (рис. 2а). У більшості щурів суттєво менш виразні токсичні пошкодження тканин нирок (рис. 2б). У клубочках відсутні еритроцити і крововиливи, переважна частина клітин каналців має нормальну морфологічну структуру. Знижені розміри каналців, а також кількість в них еритроцитів та крововиливів. Для морфологічної будови селезінки характерною відзнакою є те, що лімфоїдні фолікули з широкою маргінальною зоною превалюють над червоною пульпою (рис. 2в).

Отримані результати, що продемонстрували

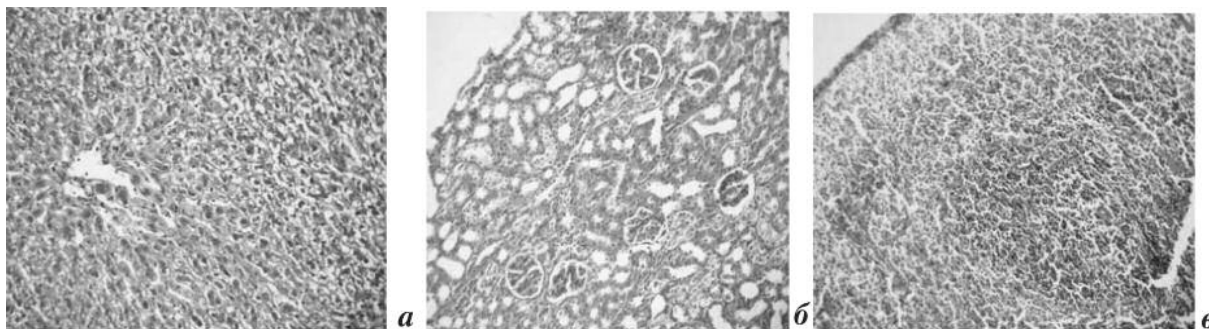


Рис. 1. Морфологічна структура тканин внутрішніх органів щурів з карциномою Герена під впливом ЦП: а – печінка (x200); б – нирки (x200); в – селезінка (x100)

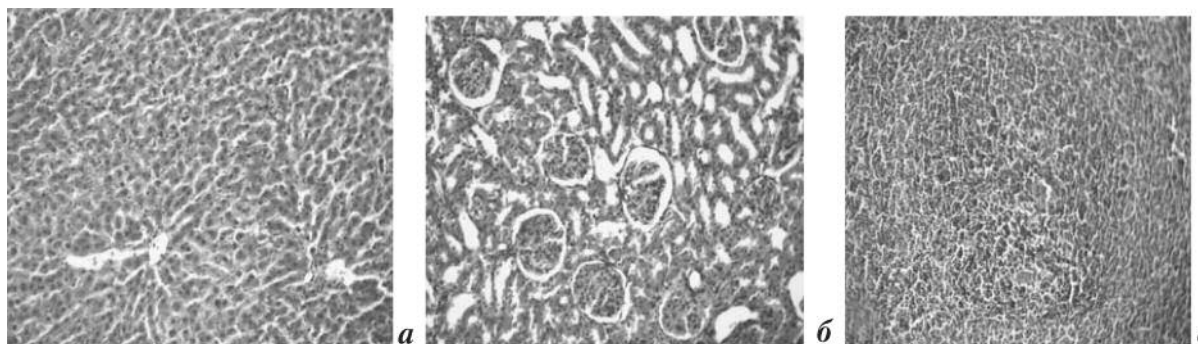


Рис. 2. Морфологічна структура внутрішніх органів щурів з карциномою Герена під впливом ЦП на тлі ЕС (x 200): а – печінка; б – нирки; в – селезінка

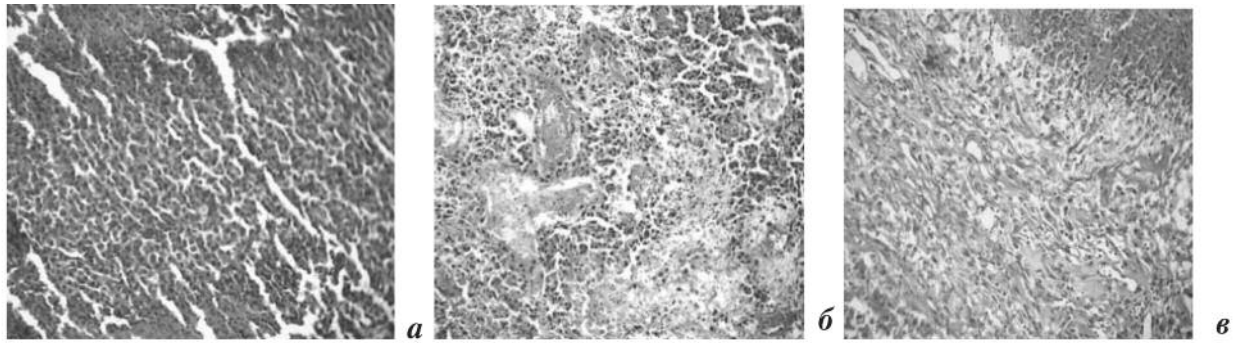


Рис. 3. Морфологічна структура карциноми Герена у щурів (x 200): на 22 добу після перещеплення (а); під впливом ЦП (б); під впливом ЦП на тлі ЕС (в)

суттєве пригнічення системних токсичних реакцій ЦП у результаті щоденного прийому вуглецевих ентеросорбентів, можна вважати вагомим аргументом для призначення ентеросорбентів вже у найближчий час після сеансу хіміотерапії, звичайно, за умови, що вони не впливатимуть на протипухлинний ефект цитостатику.

Аналіз динаміки росту карциноми Герена у групах щурів, у яких ЕС та курс ЦП проводились як окремо, так і спільно, показав, що щоденне введення ентеросорбентів викликало невірогідне гальмування росту пухлини та посилення інгібуючої дії ЦП. При цьому маса пухлини у щурів, що отримували ентеросорбенти, досягала на 22 добу після перещеплення пухлинних клітин $27,2 \pm 12,6$ у порівнянні з $37,2 \pm 9,5$ г у інтактних тварин-пухлиноносіїв. У групах щурів, яким вводився ЦП і ЦП на тлі ЕС, маса пухлини становила $1,6 \pm 2,5$ та $1,3 \pm 1,6$ г відповідно. В групі інтактних щурів-пухлиноносіїв загинули до цього часу 2 з 7 тварин та 1 з 8 тварин, що отримували ентеросорбенти. Повна регресія пухлин була відсутня в обох групах. Не зафіксовано загибелі тварин, яким вводився ЦП та ЦП разом з ентеросорбентами. Повна регресія мала місце у 1 та 2 щурів, які отримували відповідно ЦП та ЦП на тлі ЕС. Морфологічна будова пухлини на 22 добу після перевивки пухлинних клітин є типовою для карциноми Герена (рис. 3а). Після курсу ЦП у тканинах пухлини формуються різного розміру ділянки некрозу, які у частини тварин зливаються, утворюючи великі поля (рис. 3б). Сполучна тканина визначається у невеликій кількості у вигляді окремо лежачих фіброblastних клітин або їхнє скупчення. Морфологічна картина пухлини кардинально змінюється під дією ЕС. У пухлині спостерігаються великі ділянки знову утвореної сполучної тканини, яка складається із сполучно тканинних волокон, фіброblastів, макрофагів та значної кількості новоутворених кровоносних судин та ділянки некрозу невеликих розмірів (рис. 3в).

Одержані дані доводять, що потужна анти-токсична дія ентеросорбентів, що застосовува-

лись вже через годину після внутрішньовенного введення ЦП, реалізується в умовах повного збереження протипухлинної дії останнього. Вибрані умови проведення ЕС дозволили попередити серйозні токсичні пошкодження тканин нирок та інших внутрішніх органів, обумовлених як токсичністю ЦП, так і самим пухлинним процесом. Серед механізмів багатофакторної дії ЕС у даній ситуації безсумнівно роль відіграє поглинання токсичних продуктів, що утворюються у результаті пошкодження нормальних і пухлинних клітин, а також проміжних і кінцевих токсичних метаболітів порушеного обміну, запобігаючи їхній резорбції та, як результат, знижуючи токсичне навантаження на органи виділення, в першу чергу, нирки і печінку. Здатність активних вуглецевих ентеросорбентів ефективно зв'язувати бактеріальні ендотоксини (БЕТ) [17] має особливе значення у випадку використання під час хіміотерапії ЦП, враховуючи те, що БЕТ синергічно підсилюють його нефротоксичність: одноразове введення мишам ЦП та БЕТ окремо не викликає ниркової дисфункції, тоді як після їхнього спільного введення у тварин розвивається важка ниркова недостатність [18]. Одержані результати щодо ренопротекторної дії ентеросорбентів під час хіміотерапії з першим фрагментом досліджень поєднує той факт, що важкі розлади у роботі нирок також призводять до дисліпідемічних проявів [19]. З іншого боку, дисліпідемії як такі можуть стати однією з причин ниркової недостатності [20].

Висновки

Тритижневий курс застосування вуглецевих ентеросорбентів приводить до нормалізації основних показників ліпідного і білкового обміну; використання вуглецевих ентеросорбентів через годину після внутрішньовенного введення цисплатину, нівелює значні токсичні ефекти, притаманні побічній дії цитостатику, повністю зберігаючи при цьому його протипухлинну активність.

ЛИТЕРАТУРА

1. Николаев В.Г. Современные энтеросорбенты и механизмы их действия / В.Г. Николаев, С.В. Михаловский, Н.М. Гурина // Эфферентная терапия — 2005. — №4. — С. 3–17.
2. Gao X. High density lipoprotein-based therapies for cardiovascular disease / X. Gao, S. Yuan // J. Cardiovasc. Dis. Res. — 2010. — 1, №3. — P.99–103.
3. Машковский М.Д. Лекарственные средства: в 2 т. Т.2. — 14-е изд., перераб., испр. и доп./ Д.М. Машковский. — Москва: ООО «Издательство Новая волна», 2000. — 608 с.
4. Deng R. Food and food supplements with hypocholesterolemic effects/ R. Deng // Recent Pat. Food Nutr. Agric.— 2009. — 1, №1. — P.15–24.
5. Propolis prevents diet-induced hyperlipidemia and mitigates weight gain in diet-induced obesity in mice / S. Koya-Miyata, N. Arai, A. Mizote [et al.] // Biol. Pharm. Bull. — 2009. — 32, № 12. — P.2022–2028.
6. Manjunatha H. Hypolipidemic and antioxidant effects of curcumin and capsaicin in high-fat-fed rats / H. Manjunatha, K. Srinivasan // Can. J. Physiol. Pharmacol. — 2007. — 85, № 6. — P.588–596.
7. Safety aspects and cholesterol-lowering efficacy of chitosan tablets Tapola / N. Tapola, M.L. Lyyra, R.M. Kolehmainen [et al.] // J. Am. Coll. Nutr. — 2008. — 27, № 1. — P.22–30.
8. Aoyama I. Oral adsorbent ameliorates renal TGF-beta 1 expression in hypercholesterolemic rats/ I. Aoyama, T. Miyazaki, F. Takayama // Kidney Int. Suppl. — 1999. — № 71. — P. 193–197.
9. Cisplatin nephrotoxicity: a review / X. Yao, K. Panichpisal, N. Kurtzman [et al.] // Am. J. Med. Sci. — 2007. — 334, №2. — P.115–124.
10. Нечитайло І.І. Вплив ентерального використання гранульованого делігандизуючого гемосорбенту і його комбінації з цисплатином на динаміку росту перевивної карциноми Герена / І.І. Нечитайло, В.Г. Ніколаєв // Галицький лікарський вісник — 2006. — 13, №1. — С.58–61.
11. Бонацкая Л.В. Снижение гематотоксичности противоопухолевых препаратов при энтеросорбции / Л.В. Бонацкая, В.М. Плотников, В.Г. Николаев // Эксп онкология — 1989 — 23, №11 — 71–73.
12. Enterosorption in oncotherapy / G.V. Muravskaya, V.G. Nikolaev, V.P. Sergeev [et al.] Biomat. Art. cells & Immob. Biotech. // 1991 — 19, №1 — P. 167–174.
13. Коррекция эндотоксикоза при некоторых онкологических заболеваниях / Ю.И. Бородин, М.С. Любарский, Ю.Э. Наров [и др.] // Бюллетень СО РАМН — 2004 — 112, № 2 — С.7–12.
14. Пономарьова О.В. Профілактика за допомогою вуглецевого ентеросорбенту гострої та відстроченої еметогенної токсичності хіміотерапевтичного лікування онкологічних хворих/ О.В. Пономарьова, В.М. Півнюк, М.М. Носко, Л.О. Сахно // Онкологія — 2008 — 10, №3 — С. 370–373.
15. Marcussen N The progression of cisplatin-induced tubulointerstitial nephropathy in rats / N Marcussen, N.O. Jacobsen // APMS — 1992 — 100, №3 — P. 256–268.
16. Бабий С.О. Зміни стану нирок щурів за розвитку карциноми Герена та застосування цитостатиків. / С.О. Бабий, Т.О. Лоскутова, Н.І. Штеменко // Укр. Біохім. Журн. — 2012 — 84, №3 — С.63–71.
17. Сравнительная оценка способности энтеросорбентов различной природы связывать бактериальные эндотоксины/ Л.А. Сахно, В.В. Сарнацкая, В.Н. Масленный [и др.] //Доповіді НАН України — 2009 — № 2 — С.168–172.
18. Endotoxin and cisplatin synergistically induce renal dysfunction and cytokine production in mice / G. Ramesh, B. Zhang, S. Uematsu [et al.] // Am. J. Physiol. Renal. Physiol. — 2007 — 293, № 1 — F325–332.
19. Lipid-lowering agents for nephrotic syndrome / X. Kong, H. Yuan, J. Fan [et al.] // Cochrane Database Syst. Rev. — 2013 — 2013 Dec 10;12:CD005425.
20. Iseki K. Epidemiology of dyslipidemia in chronic kidney disease / K. Iseki // Clin. Exp. Nephrol. — 2014 — 18, № 2 — P.185–188.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЕ ИЗУЧЕНИЕ НЕКОТОРЫХ ЛЕЧЕБНЫХ ЭФФЕКТОВ ЭНТЕРОСОРБЦИИ

Л.А. Сахно, К.И. Бардахивская, В.Н. Масленный, Е.А. Снежкова, А.С. Сидоренко, А.Н. Шербатюк, В.Г. Николаев

РЕЗЮМЕ. Цель: Исследовать влияние энтеросорбции (ЭС) на течение индуцированной дислипидемии у кролей, а также противоопухолевую активность и токсические реакции цисплатина (ЦП) у крыс с карциномой Герена.

Материалы и методы: В качестве энтеросорбентов использовали высокоактивные углеродные волокна. Для моделирования дислипидемии кролям на протяжении 4 недель с кормом вводили холестерин и холевую кислоту в дозе 1,0 и 0,1 г/кг массы тела (МТ) соответственно, после чего кроли опытной группы в течение 3 недель получали энтеросорбенты в дозе 1,3 г/кг МТ в сутки. ЦП в дозе 1 мг/кг МТ вводился крысам с карциномой Герена внутривенно через день в течение 2 недель. Крысам опытной группы, кроме того, ежедневно per os вводили энтеросорбенты в дозе 0,65 г/кг МТ через 1 час после ЦП. Через 3 дня после последней инъекции ЦП опухоли и внутренние органы были извлечены и зафиксированы в 4% буферном растворе формалина для дальнейшего морфологического анализа. Результаты: Показано, что 3-недельный курс ЭС у кролей с дислипидемией приводил к нормализации основных показателей липидного и белкового обмена, которые оставались существенно измененными у животных контрольной группы. Применение углеродных энтеросорбентов у крыс с карциномой Герена позволило предотвратить серьезные токсические повреждения тканей почек, печени и селезенки, характерные для побочного действия ЦП, не снижая при этом ингибирующего влияния цитостатика на опухолевый рост.

Вывод: ЭС может рассматриваться как перспективный метод коррекции дислипидемий, а также снижения гепато- и нефротоксичности противоопухолевых цитостатиков без потери их противоопухолевой активности.

Ключевые слова: энтеросорбция, активированные волокнистые углеродные сорбенты, дислипидемия, цисплатин, химиотерапия.

EXPERIMENTAL STUDY OF SOME TREATMENT EFFECTS OF ORAL ADSORPTION

Л.А. Sakhno, K.I. Bardakhivska, V.N. Maslenny, E.A. Snezhkova, A.S. Sidorenko, A.M. Shcherbatyuk, V.G. Nikolaev

SUMMARY. Aim: To study oral adsorption influence on the course of dyslipidemia induced in rabbits, as well as on anticancer activity and toxic reactions of cisplatin (CP) in Guerin carcinoma-bearing rats. Materials and methods: Oral adsorbents (OA) on the basis of highly activated carbon fibers were used. Cholesterol and cholic acid in a dose of 1,0 and 0,1g per kg of body weight (BW) respectively were administered with a forage to rabbits for 4 weeks to simulate a dyslipidemia. Further the rabbits of experienced group within 3 weeks received OA in a dose of 1,3 g/kg of BW per day. CP in a dose of 1 mg/kg of BW was administered intravenously to Guerin carcinoma-bearing rats every second day for 2 weeks. The rats of experienced group received OA per os daily 1 hour after CP injection. In 3 days after last CP administration tumors and innate organs were isolated and fixed in 4% buffered formalin for morphologic examination. Results: It was demonstrated that 3-week treatment regimen with OA in rabbits with dyslipidemia led to normalization of main lipid and protein metabolic parameters which remained significantly different in control group. Oral adsorption in Guerin carcinoma-bearing rats allowed prevent considerable toxic injuries in kidneys, liver and spleen tissues, which are specific for CP side effects, did not decreasing inhibitory influence of cytostatic on tumor growth. Conclusion: Oral adsorption can be considered as a perspective method to correct the dyslipidemia as well as decrease the hepato- and nephrotoxicity of antitumor cytostatics without the loss of their antineoplastic activity.

Key words: oral adsorption, activated fibrous carbon adsorbents, dyslipidemia, cisplatin, chemotherapy.

Надійшла до редакції 28.05.2014 р.