

Рекомендована д-м біол. наук, проф. Л.С. Фірою

УДК 615.015:616.12:615.22:615.9:661.183:61

## ВИВЧЕННЯ ВПЛИВУ ЕНТЕРОСОРБЕНТУ ГРАНУЛ ЦЕОЛІТУ НА РІВЕНЬ ЕНДОГЕННОЇ ІНТОКСИКАЦІЇ В УМОВАХ ПОШКОДЖЕННЯ МІОКАРДА У ЩУРІВ АДРЕНАЛІНОМ

© Л.В. Яковлева, О.М. Шаповал, Є.М. Горбань, Є.О. Ковальова

Національний фармацевтичний університет, Харків

**Резюме:** за результатами дослідження, наведеними в даній роботі, встановлено, що в умовах адреналінової міокардіодистрофії спостерігається розвиток ендогенної інтоксикації. Новий препарат гранули цеоліту у дозі 500 мг/кг та препарат порівняння ентеросгель у дозі 2100 мг/кг проявляють виразні антиоксидантні та детоксикаційні властивості, які сприяли покращенню функціонального стану та провідності в передсердях міокарда щурів, але не знімали напруження органу. Цеоліт, на відміну від ентеросгелю, відновлював провідність в передсердях міокарда щурів. Вищенаведені властивості гранул цеоліту дозволяють рекомендувати його як детоксикувальний засіб в комплексному лікуванні серцево-судинних захворювань, які супроводжуються ендогенною інтоксикацією.

**Ключові слова:** захворювання серцево-судинної системи, ендогенна інтоксикація, ентеросорбенти, гранули цеоліту, ентеросгель, детоксикуюча дія.

**Вступ.** На сьогодні захворювання серцево-судинної системи (ССС) є провідними в структурі загальної смертності населення всього світу. Так, в Європі вони складають 56 % від усіх причин жіночої та 43 % – чоловічої смертності. В Україні хвороби серцево-судинної системи у 2007 році зумовили 63,0% усіх смертей (у містах – 61,4 %, у селах – 65,5 %), серед них понад 60 % – смертей осіб пенсійного віку. Протягом останніх двох десятиріч хвороби серця і судин як причина смерті серед працездатного населення знаходяться на першому місці [1-4].

Відомо, що як гострі, так і хронічні захворювання ССС викликають порушення кровообігу, мікроциркуляції крові в органах і тканинах та уповільнення процесу метаболізму в клітинах, що призводить до накопичення токсичних продуктів їх життєдіяльності та спричиняє розвиток ендогенної інтоксикації.

Вищенаведене свідчить про необхідність розробки більш досконалих схем лікування гострих і хронічних захворювань ССС з використанням еферентної терапії, до компонентів якої доцільно включення детоксикаційних засобів, зокрема – ентеросорбентів.

На сьогодні опубліковані наукові дані про результати застосування деяких ентеросорбентів в комплексному лікуванні захворювань ССС. Так, в Росії розроблений ентеросорбент «Мегамін» на основі природного мінералу з родини цеолітів клиноптилоліту. Встановлено, що мегамін в комплексному лікуванні захворювань ССС сприяє стабілізації функцій ССС, стабілізації судинної стінки, укріпленню серцевого м'яза, стабілізації артеріального тиску, зниженню

рівня атерогенних ліпідів та нормалізації ліпідного обміну [5].

Українськими вченими розроблено та впроваджено у клінічну практику новий засіб еферентної терапії «Силікс» – синтетичний високодисперсний кремнезем [6, 7]. Досвід застосування силіксу в комплексній терапії хворих з післяінфарктним міокардіосклерозом показав, що препарат сприяє зниженню вмісту холестерину та інших атерогенних ліпідів, підвищенню фосфоліпідів та ліпопротеїнів високої щільності. Силікс не змінює фармакологічну дію антиаритмічних препаратів, покращує їх біодоступність за рахунок збільшення їх всмоктування з ШКТ, не проявляє власної побічної дії і суттєво зменшує побічні ефекти терапії сімвастатином та ніотиновою кислотою [7, 8].

Вченими НФаУ розроблений та доклінічно вивчається вітчизняний ентеросорбент на основі природного глинистого мінералу цеоліту, актуальність якого підтверджується широким спектром біологічної активності цеолітів та дешевою сировинною базою – родовище цеолітів знаходиться на Закарпатті. Доведено, що цеоліт нетоксичний та його сорбційні властивості сприяють дезінтоксикації організму тварин та лікувальному ефекту на експериментальних моделях захворювань ШКТ, які супроводжуються запаленням, некротизацією тканин та ендогенною інтоксикацією. Зважаючи на те, що крім захворювань ШКТ запаленням та ендогенною інтоксикацією супроводжуються також захворювання серцево-судинної системи (ССС), доцільно було вивчити вплив цеоліту, порівняно з ентеросгелем, на перебіг експериментальних моде-

лей захворювань ССС, що за наявності позитивних результатів значно розширить їх спектр показань до застосування в медичній практиці.

Завданням цієї роботи стало вивчення впливу нового ентеросорбенту гранул цеоліту, порівняно з сучасним вітчизняним представником цієї групи ентеросгелем, на рівень ендогенної інтоксикації на тлі гострої адреналінової міокардіодистрофії у щурів. Враховуючи, що більшість захворювань серцево-судинної системи (ССС) супроводжуються порушенням мікроциркуляції крові та кровообігу, що призводить до уповільнення обміну речовин, накопичення продуктів метаболізму та до інтоксикації організму, доцільно було провести дослідження ефективності ентеросорбенту гранул цеоліту, порівняно з референс-препаратом ентеросгелем, на моделі адреналінової міокардіодистрофії. Адреналін чинить стимулюючий та збуджувальний вплив на міокард, що призводить до підвищення потреби у кисні, гіпоксії, ішемії, порушення пластичного та енергетичного видів обміну в міокарді. Ці процеси є причиною порушення кровообігу, і як було описано вище, внаслідок уповільнення обміну речовин і виведення токсичних продуктів життєдіяльності клітин призводять до розвитку ендогенної інтоксикації [9].

**Методи дослідження.** Для відтворення моделі адреналінової міокардіодистрофії використовували 48 білих безпородних щурів самиць з масою тіла 240-260 г. Тварини були розподілені на чотири дослідні групи по 8 тварин у кожній. Модель адреналінової міокардіодистрофії відтворювали внутрішньом'язовим введенням

0,18 % розчину адреналіну гідротартрату з розрахунку 0,1 мл на 100 г маси тіла тварини [9]. З метою зменшення летальності тварин розрахований об'єм адреналіну гідротартрату було поділено на 3 ін'єкції порівну. Введення досліджуваних препаратів проводили протягом 3 діб до відтворення патології, останнє введення було здійснене за 1 год до ін'єкції адреналіну гідротартрату. Гранули цеоліту вводили у дозі 500 мг/кг внутрішньошлунково, ентеросгель – у дозі 2100 мг/кг. Через 24 год після відтворення кардіопатології тварин виводили з експерименту. Вплив на міокард кардіотоксину та досліджуваних препаратів оцінювали за виживаністю тварин, функціональним станом міокарда (показники ЕКГ), визначенням МКС та біохімічними показниками сироватки крові (СК) та гомогенату серця (ГС). У СК визначали активність маркерного фермента цитолізу аспартатамінотрансферази (АсАТ), активність фермента лактатдегідрогенази (ЛДГ) та рівень піровиноградної кислоти (ПВК), які характеризують стан енергетичного обміну, рівень непрямого показника ендогенної інтоксикації продукту азотистого обміну – сечовини, концентрацію іонів  $Na^+$  та  $K^+$ , показники стану ПОЛ та антиоксидантного захисту (АОЗ): ТБК-активні продукти (ТБК-АП), відновлений глутатіон (G-SH) та активність фермента каталази. У ГС визначали показники, що характеризують інтенсивність процесів ПОЛ та стан АОЗ за рівнем ТБК-АП, G-SH і каталази, та стан енергетичного обміну за рівнем ПВК [9]. Результати досліджень надано у таблицях 1, 2.

**Таблиця 1.** Вплив гранул целіту та препарату порівняння ентеросгелю на перебіг адреналінової міокардіодистрофії у щурів

Умови досліджу	Негативний контроль	Позитивний контроль	Гранули цеоліту, 500 мг/кг	Ентеросгель, 2100 мг/кг
Показники				
МК серця	0,334±0,02	0,376±0,02	0,388±0,01	0,389±0,01
<b>У СИРОВАТЦІ КРОВІ</b>				
АсАТ, ммоль/л	0,722±0,01	1,616±0,09*	1,611±0,06*	1,467±0,06*
Сечовина, ммоль/л	4,585±0,25	9,860±0,37*	4,108±0,74**	5,175±1,04**
G-SH, мкмоль/л	3,106±0,17	5,024±0,92*	2,273±0,16**	2,382±0,21**
ТБК-АП, мкмоль/л	0,427±0,02	0,438±0,03	0,301±0,02*/**	0,348±0,05
ЛДГ, мккат/л	14,01±0,55	17,79±1,94	17,54±2,50	21,74±2,15*
ПВК, ммоль/л	0,078±0,001	0,089±0,004*	0,089±0,015*	0,082±0,001
$Na^+$ , ммоль/л	142,8±5,89	139,0±6,33	155,2±5,40	147,0±4,05
$K^+$ , ммоль/л	5,594±0,6	6,215±0,76	5,411±0,32	6,110±0,37
<b>У ГОМОГЕНАТІ СЕРЦЯ</b>				
G-SH, мкмоль/л	1,838±0,136	3,732±0,909*	1,690±0,174**	1,560±0,140**
ТБК-АП, мкмоль/л	49,36±6,64	37,44±5,25	28,63±2,11*	29,27±2,37*
Каталаза, мкат/л	68,122±9,121	29,304±5,141*	42,513±3,793*	55,167±7,75**
ПВК, ммоль/л	0,054±0,001	0,046±0,002	0,042±0,002*	0,049±0,004

Примітки: 1) \* – розбіжність вірогідна порівняно з інтактним контролем ( $p \leq 0,05$ ); 2) \*\* – розбіжність вірогідна порівняно з контрольною патологією ( $p \leq 0,05$ ).

**Таблиця 2.** Вплив гранул целіту та препарату порівняння ентеросгелю на функціональний стан міокарда у щурів в умовах адреналінової міокардіодистрофії

Умови досліджу	Негативний контроль	Позитивний контроль	Гранули целіту, 500 мг/кг	Ентеросгель, 2100 мг/кг
Показники				
ЧСС, уд/хв	373,00±6,90	425,6±17,14*	390,17±15,10	392,33±8,87
СП, %	38,13±1,13	59,60±3,53*	49,50±3,18**/**	56,50±2,35*
QT, с	0,06±0,001	0,08±0,002*	0,08±0,006*	0,09±0,003*
PQ, с	0,045±0,002	0,044±0,002	0,038±0,002	0,045±0,002
QRS, с	0,017±0,000	0,018±0,000	0,017±±0,001	0,015±0,001
R, мВ	0,59±0,035	0,65±0,022	0,48±0,070	0,65±0,06
P, мВ	0,06±0,007	0,06±0,012	0,08±0,010	0,08±0,016
T, мВ	0,08±0,02	0,13±0,02	0,10±0,02	0,09±0,02
S, мВ	0,013±0,008	0,040±0,019	0,033±0,033	0,058±0,037

**Примітки:** 1) \* – розбіжність вірогідна порівняно з інтактним контролем ( $p \leq 0,05$ ); 2) \*\* – розбіжність вірогідна порівняно з контрольною патологією ( $p \leq 0,05$ ).

**Результати й обговорення.** Установлено, що адреналінова міокардіодистрофія у щурів групи позитивного контролю (ПК) характеризувалася порушенням функціонального стану міокарда, активізацією цитолізу в кардіоміоцитах, інтенсифікацією вільнорадикальних процесів та ендogenous інтоксикацією організму (табл. 1, 2). Аналіз змін показників ЕКГ засвідчив, що під впливом адреналіну відбувається порушення функціонального стану міокарда, що проявляється тахікардією (достовірно: порівняно з групою НК зростання ЧСС), яка супроводжується порушенням провідності в передсердях (статистично значиме відповідно до НК зростання СП) (табл. 2). Про кардіостимулюючу дію адреналіну та напруження міокарда щурів групи ПК свідчать також достовірні, порівняно з групою НК, зміни інтервалу QT (табл. 2). Розвиток цитолітичних процесів в міокарді щурів групи КП супроводжувався статистично значущим відносно групи негативного контролю (НК) підвищенням рівня маркерного фермента цитолізу АсАТ у СК (табл. 1). На виснаження антиоксидантного захисту в умовах адреналінової міокардіодистрофії вказує достовірно, порівняно з групою НК, підвищення приблизно в 2 рази рівня відновленого глутатіону (G-SH) у СК й у ГС та зменшення вмісту каталази у ГС. Розвиток ендogenous інтоксикації відображає вірогідне, відповідно до групи НК, зростання рівня сечовини, яка є продуктом розпаду протейнів (табл. 1)

Застосування ентеросорбентів гранул целіту та препарату порівняння ентеросгелю сприяло зниженню ступеня ендogenous інтоксикації, яке проявилось вірогідним порівняно з ПК зниженням в 2,4 раза та в 1,9 раза відповідно вмісту

сечовини в СК, рівень якої виражено спрямовував до меж НК. В цьому експерименті підтверджуються антиоксидантні властивості досліджуваних об'єктів: гранули целіту та ентеросгель вірогідно, порівняно з групою ПК, відновлюють до меж НК рівень відновленого глутатіону в СК та в ГС і вміст каталази в ГС. Ці зміни відбиваються на функціональному стані міокарда: під впливом обох препаратів спостерігається тенденція до зменшення ЧСС, та на відміну від ентеросгелю детоксикаційна дія целіту сприяє достовірному, порівняно з групою ПК, покращенню провідності в пересердях, про що свідчить значення показника СП, але не відбувається, порівняно з ПК, змін інтервалу QT, значення якого вказує на збереження напруження міокарда (табл. 2).

Таким чином, проведене дослідження показало, що в умовах адреналінової міокардіодистрофії спостерігається розвиток ендogenous інтоксикації, а новий препарат гранули целіту проявляє виразну детоксикаційну дію і сприяє зниженню рівня ендogenous інтоксикації у щурів на моделі гострої міокардіодистрофії, викликаній адреналіном.

**Висновки.** 1. На моделі адреналінової міокардіодистрофії у щурів установлено, що целіт у дозі 500 мг/кг проявляє виразні антиоксидантні та детоксикаційні властивості, які сприяли покращенню функціонального стану та провідності в пересердях міокарда.

2. Вищенаведені властивості гранул целіту дозволяють рекомендувати його як детоксикаційний засіб в комплексному лікуванні гострих серцево-судинних захворювань, які супроводжуються ендogenous інтоксикацією.

**Література**

1. Горбась І.М. Динаміка епідеміологічної ситуації щодо артеріальної гіпертензії (20-річне спостереження) // Кровообіг та гемостаз. – 2005. – № 2. – С. 29-33.
2. Европейские рекомендации по профилактике сердечно-сосудистых заболеваний в клинической практике (2003) // Серце і судини. – 2004. – № 1. – С. 17-23.
3. Гогин Е.Е. Гипертоническая болезнь – основная причина, определяющая сердечно-сосудистую заболеваемость и смертность в стране // Тер. архив. – 2003. – № 9. – С. 31-36.
4. Горбась І.М. Шемічна хвороба серця: епідеміологія і статистика // Здоров'я України. – 2009. – № 3/1. – С. 34-35.
5. Горчакова Н.О., Чекман І.С., Зупанець І.А., Соловійов А.І., Столярчук О.О., Мохорт М.А., Французов С.Б., Данільчук М.А., Степанюк Г.І., Ніженковська І.В., Серединська Н.М. Експериментальне вивчення антиаритмічних та антифібриляторних лікарських засобів // У кн.: Доклінічні дослідження лікарських засобів (методичні рекомендації) / За редакцією член.кор. АМН України О.В. Стефанова. – К.: Авіцена, 2001. – С. 210-222.
6. Медицинская химия и клиническое применение диоксида кремния; под ред. А.А. Чуйко) / – Киев: “Наукова думка”, 2003. – 416 с.
7. Пентюк О.О., Дністрянський В.С., Штатько О.І.. Досвід застосування Силіксу в комплексній терапії хворих з гіперліпідеміями, ускладненими серцево-судинною патологією // [http://www.biofarma.kiev.ua/ukr/articles/2005/04/13/dosvid\\_zastosuvannja\\_52.html](http://www.biofarma.kiev.ua/ukr/articles/2005/04/13/dosvid_zastosuvannja_52.html)
8. Ройтман Е.В., Григорьев Е.В., Дементьева И.И. Применение мегамина на дооперационном этапе у кардиохирургических больных // <http://www.megamin.ru/new-searches.html>
9. СИЛІКС – кращий засіб еферентної терапії // [http://www.biofarma.kiev.ua/ukr/articles/2007/05/21/siliks\\_kras\\_hij\\_zasi\\_94.html](http://www.biofarma.kiev.ua/ukr/articles/2007/05/21/siliks_kras_hij_zasi_94.html)

**ИЗУЧЕНИЕ ВЛИЯНИЯ ЭНТЕРОСОРБЕНТА ГРАНУЛ ЦЕОЛИТА НА УРОВЕНЬ ЭНДОГЕННОЙ ИНТОКСИКАЦИИ В УСЛОВИЯХ ПОВРЕЖДЕНИЯ МИОКАРДА У КРЫС АДРЕНАЛИНОМ**

**Л.В. Яковлева, О.М. Шаповал, Е.Н. Горбань, Е.А. Ковалева**

*Национальный фармацевтический университет, Харьков*

**Резюме:** в результате исследований, приведенных в данной работе, установлено, что на модели адреналиновой миокардиодистрофии у крыс цеолит в дозе 500 мг/кг и референс-препарат энтеросгель в дозе 2100 мг/кг проявляют выраженное детоксицирующее действие, которое способствовало угнетению активности свободнорадикальных процессов, восстановлению трофических процессов в миокарде, ингибированию образования токсических продуктов распада белка и снижению активности катаболических процессов в миокарде. Вышеприведенные свойства гранул цеолита позволяют рекомендовать его в качестве детоксицирующего средства в комплексном лечении острых сердечно-сосудистых заболеваний, сопровождающихся эндогенной интоксикацией.

**Ключевые слова:** заболевания сердечно-сосудистой системы, эндогенная интоксикация, энтеросорбенты, гранулы цеолита, энтеросгель, детоксицирующая активность.

**THE STUDY OF INFLUENCE OF ENTEROSORBENT CEOLIT'S GRANULES ON LOW OF ENDOGEN INTOXICATION IN CONDITIONS OF ADRENALINS DAMAGE OF RAT'S MYOCARDIUM**

**L.V. Yakovleva, O.M. Shapoval, E.N. Gorban, E.A. Kovaleva**

*National Pharmaceutical University, Kharkiv*

**Summary:** in this article was showed results of research on model of rats adrenalin's myocardiodystrophy. Was established detoxication action of ceolit in dose 500 mg/kg and reference-drug enterosgell in dose 2100 mg/kg, which promote to inhibition of free-radicals processes, reducing of trophic processes in myocardium, inhibition of using toxic products of protein's disintegration and activation of katabolic processes in myocardium. This data's allowed do recommendation to new enterosorbent ceolit's granules for complex treatment of acute heart diseases, which have endogen intoxication syndrome.

**Key words:** diseases of heart, endogen intoxication, enterosorbent, ceolit's granules, enterosgell, detoxication action.