

В. О. Козловський¹, Л. В. Бойцова³, О. Д. Ольшевська²,
А. І. Соловійов³

Експериментальне дослідження ефективності засобу для спеціальних медичних цілей «Ацетостоп» у корекції ацетонурії в щурів

¹Товариство з обмеженою відповідальністю «МЕДІВАЛЕКС»,
м. Прага, Чеська Республіка

²Державна установа «Інститут громадського здоров'я ім. О. М. Марзєєва
Національної академії медичних наук України», м. Київ, Україна

³Державна установа «Інститут фармакології та токсикології
Національної академії медичних наук України», м. Київ, Україна

Ключові слова: ацетонемічний синдром, кетонурія, засіб «Ацетостоп»

Ацетонемічний синдром (АС) – часта патологія дитячого віку, що супроводжується повторною блювотою та значним підвищенням рівня кетонів тіл у крові та сечі [1]. Його розвиток зазвичай пов'язаний з виснаженням шляху метаболізму глюкози та надмірним утворенням кетонів із жирів [2]. Ключову роль у цьому процесі відіграє накопичення ацетил-КоА, дві молекули якого здатні реагувати між собою та утворювати ацетоацетат з його наступним метаболізмом до ацетону та бета-масляної кислоти.

Відсутність лікування АС на початку майже в 50 % випадків призводить до необхідності проведення регідраційної терапії в умовах стаціонару [3]. Патогенетичних засобів для корекції та запобігання розвитку АС практично немає, а всі підходи засновані на стимуляції потоку метаболітів вуглеводного обміну: глюкози, глюкогенних амінокислот [4]. Нашу увагу привернув засіб для медичних цілей «Ацетостоп», розчин для перорального застосування, що містить ізотонічний склад електролітів (натрію глюконат, калію цитрат, магнію цитрат), глюкозу, аргінін, кето-

глутарову та яблучну кислоти – основні стимулятори утворення оксалоацетату, який, у свою чергу, здатен прямо реагувати з ацетил-КоА та «направляти» його в цикл Кребса, а не на утворення кетонів.

Мета дослідження – вивчення ефективності засобу для медичних цілей «Ацетостоп» на експериментальній моделі ацетонурії (кетонурії) в щурів.

Матеріали та методи. Дослідження проводили на 12 білих щурах-самцях масою тіла (175–200) г (на момент рандомізації). Усі дослідження з тваринами проводили відповідно до законодавства України [5], правил «Європейської Конвенції щодо захисту хребетних тварин, яких використовують в експериментальних дослідженнях і з іншою науковою метою» [6]. У кімнатах для утримання тварин підтримувались наступні умови: температура – 20–24 °С, вологість – 30–70 %, цикл освітлення – 12 год світло/12 год темрява. Усім щурам згодовувався *ad libitum* стандартний раціон для лабораторних тварин, що постачався фірмою ТОВ «НТВ ФУД», Україна. Воду з міської водопровідної мережі (після оберненого осмосу та стерилізації УФ-випромінюванням) також давали *ad libitum*. Як підстилку використовували тирсу вільхи

(*Alnus glutinosa*), попередньо оброблену автоклавуванням. Після отримання білі щури були зважені, пронумеровані, помічені з використанням розчину діамантового зеленого (1 % спиртовий розчин) і поміщені в клітки по 6 особин у кожній згідно зі статтю тварин для акліматизації протягом 3 діб. За 24 год до введення тест-зразка щури були повторно оглянуті кваліфікованим ветеринаром із метою визначення здоров'я та зважені.

З використанням системи випадкових номерів 12 тварин було відібрано та розподілено для дослідження на 2 групи: 1 – група негативного контролю, 2 – група лікування.

Експериментальну ацетонурію моделювали шляхом внутрішньоочеревинного введення 50 % розчину ацетону (Ацетон+, ТОВ «Хімрезерв», Україна) у дозі 0,5 мл/100 г ваги тварини, яка викликає бокове положення в щурів (встановлено в серії попередніх досліджень із підбору дози), що спонтанно завершується протягом 1 год, і тварини повертаються до звичайного стану. Підтвердження кетонемії та кетоурії встановлювали шляхом нанесення краплі сечі щурів після моделювання синдрому на стандартну тест смужку на ацетон (ТОВ «Норма», Україна) і розцінювали як позитивну вище 1+.

Ефективність засобу «Ацетостоп» (Медівалекс, Україна) визначали шляхом внутрішньоочеревинного введення 2,5 мл на 100 г ваги (що в перерахунку на людину вагою 70 кг з урахуванням міжвидового коефіцієнта становить 350 мл), за 30 хв до введення розчину ацетону, як описано вище. Оцінювали рівень кетонурії, час настання та тривалість бокового положення тварин.

Отримані результати наведено як середнє значення \pm похибка середнього ($M \pm m$). Статистичну обробку

даних виконано з використанням t-критерію Стьюдента. Зміни вважали статистично значимими в разі $p \leq 0,05$. Для статистичної обробки даних використовували програму MS Excel.

Результати та їх обговорення. Через $(2,2 \pm 0,4)$ хв після введення ацетону всі тварини 1 групи знаходилися в боковому положенні, яке тривало (45 ± 5) хв, після чого тварини поступово приходили до свого звичайного стану. Тестування виділеної сечі на тест-смужках показувало 4+ на початку бокового положення, 1+ чи 2+ через 45 хв.

Серед тварин 2 групи бокове положення виникло лише в 2 щурів через $(4,1 \pm 0,1)$ хв ($p < 0,05$) та тривало 20 хв і 22 хв відповідно, після чого тварини повертались до свого звичайного стану. Інші 4 тварини взагалі не приймали бокове положення. Тест-смужка через 2 хв та через 45 хв визначала кетони в сечі на рівні 1+ у всіх тварин.

Спостереження за тваринами свідчили про гостре отруєння ацетоном із розвитком системних проявів у вигляді пригнічення центральної нервової системи та кетонурії в тварини 1 групи.

Оцінка результатів тварин 2 групи, що отримувала засіб для спеціальних медичних цілей «Ацетостоп», дозволяє говорити про виражений антикетогенний ефект даного засобу. Найявність у засобі кетоглутарової, глюконової, лимонної й яблучної кислот разом з глюкозою, аргініном та ізотонічним складом електролітів (натрій, калій, магній) дозволяє припустити метаболічну активацію перетворення кетонів через шлях оксалоацетату й активації реакцій циклу Кребса.

Слід зауважити, що такий засіб може мати перспективи використання при кетозі в пацієнтів з цукровим діабетом, що буде метою подальших досліджень.

Висновки

1. Екзогенне введення розчину ацетону щурам дозволяє отримати стан кетонемії та кетонурії.
2. Профілактичне застосування ізотонічного розчину електролітів із мета-

болітами циклу Кребса – кетоглутаровою та яблучною кислотами, разом з аргініном і глюкозою в засобі для спеціальних медичних цілей «Ацетостоп» призводить до вираженого зменшення кетонурії з 4+ до 1+.

1. Шадрін О. Г. Ацетонемічний синдром у дітей. *Український медичний часопис*. 2014. № 6 (104) – XI/XII. С. 58–59. URL: www.umj.com.ua/uk/publikatsia-81853-acetonemichnij-sindrom-u-ditej.
2. Георгиянц М. А., Корсунов В. А., Шилова Е. В. Недіабетичні кетоацидозу у дитячому віці. Клініка, діагностика та інфузійна терапія. Методичні рекомендації. Харків, 2009. 27 с.
3. Тяжка О. В., Лутай Т. І., Нечиталюк І. М. Ацетонемічний синдром у дітей. Особливості метаболізму. Реабілітація. *Проблеми клінічної педіатрії*. 2009. № 1–2 (5–6). С. 69–67.
4. Козак С. С., Бекетова Г. В. Діагностика та дієтотерапія ацетонемічного синдрому у дітей. *Ліки України*. 2005. № 1. С. 83–86.
5. Закон України № 3447-IV «Про захист тварин від жорстокого поводження». *Відомості Верховної Ради України*. Офіц. вид. 2006. № 27. С. 990, стаття 230.
6. Європейська конвенція про захист хребетних тварин, що використовуються для дослідницьких або інших наукових цілей від 18.03.1986 р.: Верховна Рада України, офіційний веб-портал: Міжнародні документи (Рада Європи) [Електронний ресурс]. URL: <http://zakon4.rada.gov.ua/laws/main?find=1&sp=i&user=c393&text=%F2%E2%E0%F0%E8%ED&x=10&y=5>.

В. О. Козловський, Л. В. Бойцова, О. Д. Ольшевська, А. І. Соловійов **Експериментальне дослідження ефективності засобу для спеціальних медичних цілей «Ацетостоп» у корекції ацетонурії в щурів**

У статті наведено дані щодо вивчення ефективності ізотонічного складу електролітів разом із метаболітами-активаторами утворення оксалоацетату в циклі Кребса – кетоглутаровою та яблучною кислотами, які є активними інгредієнтами в засобі для спеціальних медичних цілей «Ацетостоп» для профілактики розвитку ацетонемічного синдрому на експериментальній моделі в щурів. Показано, що введення екзогенного ацетону призводить до розвитку кетонурії та седатції в тварин, а профілактичне введення засобу «Ацетостоп» запобігає розвиток ацетонемічного синдрому.

Ключові слова: ацетонемічний синдром, кетонурія, засіб «Ацетостоп»

V. Kozlovskiy, L. Boycova, O. Olshevska, A. Solovyov **Experimental study of the efficiency of the product «Acetostop» for special medical purposes in the correction of acetoneuria in rats**

The article provides data on the development of an experimental model of exogenous acetoneuria in rats and the study of the effectiveness of the isotonic composition of electrolytes together with metabolites activators of the formation of oxaloacetate in the Krebs cycle – ketoglutaric and malic acids in the product for special medical purposes «Acetostop». It is shown that the administration of exogenous acetone leads to the development of ketoneuria and sedation of animals, and the introduction of «Acetostop» prevents the development of acetoneuric syndrome.

Key words: acetoneuric syndrome, ketoneuria, «Acetostop»

Надійшла: 30 вересня 2024 р.

Прийнята до друку: 27 листопада 2024 р.

Контактна особа: Козловський Вадим Олексійович, R&D директор «Медівалекс», 152 00 Прага, Глубочепи 445/3, Чеська Республіка. Електронна пошта: medivalex@post.cz