

Справочник по клинической химии. - Минск: Беларусь, 1982.-290с.  
10. Королюк М.А., Иванова Л.И., Майорова И.Г. Метод определения активности каталазы//Лаб. дело.- 1988.-№1.-С.16-19. 11. Леус Н.Ф., Коломийчук С.Г., Лищенко В.Б. Активность глутатион-S-трансферазы в плазме крови, тканях печени и хрусталика глаз в условиях действия ионизирующего излучения и полихромного света//Укр. біохім. журн.- 1997.-Т.69, №3.-С.47-54. 12. Мецишен И.Ф. Влияние этония на гликолиз в печени крыс//Укр. біохім. журн.-1982.-Т.54 №4.-С.452-454. 13. Мецишен И.Ф., Пшак В.П. Обмін речовин у людини.- Чернівці, 1995.-193с. 14. Паранич А.В., Почерняева В.Ф., Дубинская Г.М. и др. Изучение влияния предполагаемых радиопротекторов на состояние редокс-системы витамина Е в тканях облученных крыс // Радиационная биология.Радиэкология.-1993.-Т.33,Вып.2(5).-С.653-657. 15. Поберезкина И.Б., Осинская Л.Ф. Биологическая роль супероксиддисмутазы//Укр.біохім. журн.- 1989.-Т.61,№2.-С.14-27. 16. Санина О.Л., Бердинских О.К. Биологическая роль церулоплазмينا и возможности его клинического применения // Вопр. мед. химии.- 1986.-Т.32, №5.- С.7-14. 17. Травина О.В. Руководство по биохимическим исследованиям. М.: Медгиз, 1955.-256с. 18. Холл Э.Дж. Радиация и жизнь: Пер.с англ.-М.: Медицина, 1989.-256с. 19. Habig H.W., Pabst M.J., Jacoby W.B. Glutathione-S-Transferases // J.biol.chem.- 1974.- Vol.249, №22 -P. 7130-7139.

## CORRECTION OF CHANGES IN ANTIOXIDANT BLOOD SYSTEM BY ECHINACEA PURPUREA TINCTURE AFTER A SINGLE IRRADIATION IN LOW DOSES

*I.V.Gerush, I.F.Meshchyshen*

**Abstract.** A general single irradiation of rats by a dose of 0,3 Gy is proved to cause great changes in the antioxidant blood system, which was reflected in an increase of the activity of the following enzymes: SOD, glutathion-S-transferase, glutathionereductase, glucose-6-phosphatedehydrogenase and the concentration of reduced glutathione, while the glutathioneperoxidase and caeruloplasmin activity decreased. The introduction of *Echinacea Purpurea* tincture into the irradiated animals led to increase of the glutathione-S-transferase and caeruloplasmin activity, and also normalized other parameters of the antioxydant system. It was noticed that the introduction of *Echinacea Purpurea* tincture both before and after irradiation is more effective than in the treatment only after the irradiation. *Echinacea Purpurea* tincture may be recommended for a further study under conditions of acute and chronic irradiation.

**Key words:** antioxidant system, *Echinacea Purpurea* tincture, glutathione system, ionizing irradiation, small doses, blood, blood plasma.

Bukovinian State Medical Academy (Chernivtsi)

---

УДК 612. 46: 599. 323. 4]: 615. 1/. 4+615. 27. 4

*О. В. Геруш, Р. Б. Косуба*

## ВПЛИВ ТІОТРИАЗОЛІНУ НА ЕКСКРЕЦІЮ ЕЛЕКТРОЛІТІВ І ВОДИ НИРКАМИ ПРИ РІЗНІЙ МІНЕРАЛОКОРТИКОЇДНІЙ АКТИВНОСТІ У ЩУРІВ

Кафедра фармакології (зав. - проф. Р. Б. Косуба)  
Буковинської державної медичної академії

**Ключові слова:** тіотриазолін, мінералокортикоїдна активність, функція нирок.

**Резюме.** Тривале (7 днів) введення тіотриазоліну щурам (100 мг/кг) сприяє збільшенню сечовиділення, екскреції натрію, калію та креатиніну. На фоні підвищеної кількості мінералокортикоїдів в організмі (введення ДОКСА) дія тіотриазоліну на нирки зменшується. При зниженому рівні мінерало-кортикоїдної активності (введення верошпірону) натрійуретична дія тіотриазоліну значно зростає, калійуретична - зменшується.

**Вступ.** Тіотриазолін - новий оригінальний препарат, синтезований на кафедрі фармацевтичної хімії Запорізького медичного інституту під керівництвом академіка І.А.Мазура. Висока фармакологічна активність в поєднанні з малою токсичністю сприяє широкому впровадженню його в клінічну практику. Препарат має гепатопротекторну [5, 10], кардіопротекторну [6, 12], антиоксидантну дію [3], що знаходить застосування в кардіології, при захворюваннях печінки та при інших видах патології. В результаті експериментальних та клінічних досліджень було також встановлено, що препарат впливає на функцію нирок та водно-сольовий обмін [2, 4, 8, 9].

Враховуючи, що периферичні механізми водно-електролітного обміну в значній мірі забезпечуються кортикостероїдними гормонами [7, 13] і вивчаючи механізм дії тіотриазоліну на функцію нирок, метою даного дослідження стало вивчення впливу тіотриазоліну на екскрецію електролітів і води при різних станах мінералокортикоїдної активності у тварин.

**Матеріали і методи.** Експериментальні дослідження проведено на білих щурах масою 140-200г, які знаходились на повноцінному раціоні віварію в умовах сталої температури та вологості. За 4 дні до початку експерименту тварин переводили на постійний режим харчування, доступ до води не обмежували.

Проведено 5 серій досліджень. В першій серії вивчали вплив тіотриазоліну на екскрецію води, креатиніну та основних електролітів - натрію і калію. В другій серії вивчали зміни показників функції нирок у щурів після 4-денного ентерального введення тваринам через зонд верошпірону (20 мг/кг) на 1%-му слизу крохмалю. В третій - досліджували вплив тіотриазоліну на екскрецію нирками води та електролітів на фоні зниженої мінералокортикоїдної активності після 4-денного введення верошпірону. В четвертій серії вивчали зміни показників функції нирок у щурів на фоні збільшення мінералокортикоїдів в організмі. Для цього щурам протягом 4-х днів підшкірно вводили 0,5%-й олійний розчин дезоксикортикостерону ацетату (ДОКСА) в дозі 10 мг/кг. І в п'ятій серії - вивчали вплив тіотриазоліну на діурез та екскрецію основних електролітів у щурів на фоні 4-денного введення ДОКСА. В усіх серіях дослідів тіотриазолін вводили зондом в шлунок протягом 7 днів в дозі 100 мг/кг (0,5 мл/100 г). В третій і п'ятій серіях дослідів в день експерименту тіотриазолін вводили через 2 год. після останнього введення ДОКСА чи верошпірону. Контрольним щурам протягом 7 днів вводили в аналогічному об'ємі розчинник. Для більш швидкого реагування нирок в усіх серіях дослідів через 30 хв. після останнього введення тіотриазоліну або розчинника щурам в шлунок за допомогою зонду вводили 0,45%

розчин NaCl в кількості 3% від маси тіла, після чого тварин поміщали в спеціальні клітки для збору сечі, яку збирали протягом 1 год.

Концентрацію натрію та калію в сечі визначали методом фотометрії полум'я на ФПЛ-1, креатинін сечі - за методом Фоліна [1].

Результати досліджень статистично обробляли на IBM 486 за програмою "Statgraphics" з використанням t-критерію Ст'юдента.

**Результати та їх обговорення.** Проведені експериментальні дослідження свідчать (табл.), що на фоні тривалого (7 днів) застосування тіотриазоліну після разового введення в шлунок 0,45% розчину NaCl в об'ємі 3% від маси тіла тварин у щурів в 1,3 рази збільшується діурез і в середньому в 2,5 рази екскреція натрію і калію. За даних умов експерименту концентрація натрію в сечі зростає на 91,5%, калію - на 74,3% в порівнянні з контрольною серією тварин. Спостерігається також достовірне в 1,3 рази збільшення екскреції креатиніну ( $1,95 \pm 0,11$  мкмоль/год в контролі і  $2,62 \pm 0,24$  мкмоль/год в досліді). А так як відомо, що креатинін виділяється з сечею тільки шляхом фільтрації в гломерулярних ниркових клубочках, не реабсорбуючись і практично не секретуючись в канальцях, то можна вважати, що зростання діурезу, екскреції натрію та калію під впливом тіотриазоліну є наслідком підвищення швидкості клубочкової фільтрації.

Нами встановлено [4] також, що тіотриазолін здатний зменшувати реабсорбцію іонів натрію в дистальному відділі нефрону, де, як відомо, транспорт електролітів контролюється в основному мінералокортикоїдами. Тому, щоб з'ясувати, як буде впливати різний мінералокортикоїдний фон на діуретичний та салуретичний ефекти тіотриазоліну та чи має місце в механізмі натрійуретичної дії тіотриазоліну його антагоністичний вплив на активність даних гормонів, були проведені дослідження по впливу препарату на функцію нирок у щурів як на фоні підвищеної, так і зниженої мінералокортикоїдної активності, що досягалося введенням відповідних лікарських засобів.

Збільшення мінералокортикоїдів в організмі після введення ДОКСА призвело до зменшення в 2,4 рази екскреції натрію і в 1,3 рази води (табл.). Одночасне застосування тіотриазоліну (7 днів) та ДОКСА протягом останніх 4-х днів введення тіотриазоліну зменшило натрійзатримуючу дію ДОКСА, екскреція натрію зросла в 1,5 рази, однак вона була ще майже в 1,6 рази нижчою контрольних значень, діурез зріс до рівня контрольних тварин. Високий мінералокортикоїдний фон значно стримував салуретичну та діуретичну дію тіотриазоліну. Екскреція натрію зменшилась в 4,1 рази, калію - в 1,4 рази, води - в 1,3 рази порівняно з серією тварин, де вводили тільки тіотриазолін.

Для дослідження дії тіотриазоліну на нирки за умов, навпаки, зниженої мінералокортикоїдної активності тваринам аналогічно попередній серії дослідів впродовж 4-х днів вводили верошпірон - конкурентний антагоніст альдостерону. Якщо відомий сечогінний препарат верошпірон діурез збільшував в 1,4 рази, а натрійурез - в 4 рази, то при сумісному застосуванні з тіотриазоліном екскреція натрію зросла в 11,4 рази, діурез в 1,6 рази порівняно з контрольними тваринами (табл.), тобто тіотриазолін підсилює натрійуретичну і діуретичну дію верошпірону.

Вплив тривалого введення тіотриазоліну на діурез та екскрецію електролітів на різному фоні мінералокортикоїдної активності у щурів ( $M \pm m$ )

Групи тварин	Діурез, мл/год	Концентрація натрію, ммоль/л	Екскреція натрію, мкмоль/год	Концентрація калію, ммоль/л	Екскреція калію, мкмоль/год
Контроль (n=7)	1,78 ± 0,12	0,71 ± 0,054	1,26 ± 0,13	7,21 ± 1,03	12,28 ± 1,08
Тіотриазолін (n=7)	2,37 ± 0,17	1,36 ± 0,11	3,19 ± 0,27	12,57 ± 1,31	29,66 ± 3,43
	p<0,05	p<0,01	p<0,001	p<0,05	p<0,01
ДОКСА (n=8)	1,32±0,13	0,40±0,03	0,53±0,06	11,94±0,78	15,45±1,30
	p<0,05	p<0,01	p<0,01	p<0,05	p>0,05
Тіотриазолін +ДОКСА (n=8)	1,75±0,15	0,46±0,04	0,78±0,07	12,50±1,17	21,27±1,77
	p>0,05 p <sub>1</sub> <0,05 p <sub>2</sub> >0,05	p<0,01 p <sub>1</sub> <0,001 p <sub>2</sub> >0,05	p<0,05 p <sub>1</sub> <0,001 p <sub>2</sub> <0,05	p<0,05 p <sub>1</sub> >0,05 p <sub>2</sub> >0,05	p<0,01 p <sub>1</sub> >0,05 p <sub>2</sub> <0,05
Верошпірон (n=8)	2,44±0,12	2,05±0,16	5,06±0,55	5,38±0,51	13,04±1,34
	p<0,01	p<0,001	p<0,001	p>0,05	p>0,05
Тіотриазолін +верошпірон (n=8)	2,80±0,13	5,19±0,39	14,3±0,68	5,94±0,63	16,11±1,26
	p<0,01 p <sub>1</sub> >0,05 p <sub>3</sub> >0,05	p<0,001 p <sub>1</sub> <0,001 p <sub>3</sub> <0,001	p<0,001 p <sub>1</sub> <0,001 p <sub>3</sub> <0,001	p>0,05 p <sub>1</sub> <0,01 p <sub>3</sub> >0,05	p>0,05 p <sub>1</sub> <0,01 p <sub>3</sub> >0,05

**Примітка.** p - ступінь вірогідності показників в порівнянні з контролем; p<sub>1</sub> - ступінь вірогідності показників порівняно з дією тіотриазоліну; p<sub>2</sub> - ступінь вірогідності показників порівняно з дією ДОКСА; p<sub>3</sub> - ступінь вірогідності показників порівняно з дією верошпірону; n - число спостережень.

При сумісному застосуванні тіотриазоліну і верошпірону значно зросла концентрація натрію в сечі – в 2,5 рази порівняно з верошпіроном і в 3,8 рази порівняно з тіотриазоліном. Натрійуретичний ефект при дії двох препаратів перевищував ефект складових. На низькому мінералокортикоїдному фоні при дії тіотриазоліну екскреція натрію збільшилась в 4,5 рази, в той час, як екскреція калію зменшилась в 1,8 рази, діурез суттєво не змінився.

Таким чином, отримані результати свідчать про значне підсилення верошпіроном натрійуретичної та зниження калійуретичної дії тіотриазоліну. Тіотриазолін, в свою чергу, збільшує натрійуретичну дію верошпірону, що може мати практичне значення при сумісному застосуванні цих двох препаратів в клініці. Отримане підсилення дії верошпірону тіотриазоліном обумовлено, можливо, однотипністю їх дії на рівні дистального відділу нефрона, а, з другого боку, покращенням гемодинаміки нирок та збільшенням клубочкової фільтрації. Разом з тим, не виключено, що в механізмі ренального ефекту тіотриазоліну має місце

опосередкований вплив препарату на зменшення активності мінералокортикоїдів через активацію факторів, здатних стимулювати натрійурез [4, 11].

Як видно з даного дослідження, коливання рівня мінералокортикоїдної активності в організмі помітно змінює вплив тіотриазоліну на функцію нирок.

#### **Висновки.**

1. Тривале введення тіотриазоліну збільшує діурез, екскрецію натрію, калію та креатиніну.

2. На фоні підвищеного рівня мінералокортикоїдів (введення ДОКСА) дія тіотриазоліну на функцію нирок зменшується.

3. При низькій мінералокортикоїдній активності (введення верошпірону) значно посилюється натрійуретична та знижується калійуретична дія тіотриазоліну.

**Література.** 1. Берхин Е. Б., Иванов Ю. И. Методы экспериментального исследования почек и водно-солевого обмена.-Барнаул.- 1972 - 199с. 2. Василенко С.Л., Бачурин В. И. Особенности водно-электролитного обмена у больных хроническим пиелонефритом под влиянием тиотриазолина // Актуальні питання фармацевтичної науки та практики: Матер. наук.-практ. конф. (Запоріжжя, 23-24 листопада 1995 р.)-Запоріжжя, 1995.- С.56-57. 3. Візир А. Д., Григор'єва З. С., Поливода С. В. Новый антиоксидант-тіотриазолін у комплексному лікуванні хворих на хронічну ішемію серця //Ліки.-1994.- № 5-6.- С.80-84. 4. Геруш О. В., Косуба Р. Б. До механізму натрійуретичної дії тіотриазоліну // Фармакологічний вісник.-1998.-№3.-С.57-59. 5. Дрогозов С.М., Сальнікова С. І. Механізм гепато-захисної дії тіотриазоліну//Вісник фармації.-1995.-№ 1-2.-С.73-76. 6. Дунаев В.В., Крайдашенко О. В., Березин А. Е. Применение нового кардиопротекторного средства тиотриазолина в терапии ишемической болезни сердца у лиц старшего возраста // Эксперим. и клин. фармакология.-1996.-Т. 59, № 1.-С.21-23. 7. Кортикостероидная регуляция водно-солевого гомеостаза /Под ред. М.Г.Колпакова.-Новосибирск: Наука, 1967.-260 с. 8. Косуба Р. Б., Кишкан І. Г., Геруш О. В. Участь натрійуретичного гормону в механізмі діуретичної дії лікарських засобів, які покращують мікроциркуляцію // Актуальні питання ендокринології та імунології: Матер. наук.- практ. конф. (Чернівці, 10-11 червня 1998 р.)-Чернівці, 1998.- С. 17-18. 9. Піняжко О. Р., Кайдашев І. П., Стець О.В. Корекція тіотриазоліном функції нирок за умов гострої етиленгліколевої інтоксикації // Практична медицина.-1997.-№ 5-6.- С. 119-121. 10. Порівняльний аналіз ефективності антралю та тіотриазоліну за умов експерименту/Слишков В. В., Сахарова Т. С., Сальнікова С. І. та ін. // Ліки.-1994.-№ 1-3.- С. 34-38. 11. Предсердний натрійуретический фактор у больных с артериальной гипертензией /Шершнев В. Г., Фуштей И. М., Поливода С. Н. и др. // Клин. мед.-1994.-№ 1.- С.7-11. 12. Сиволап В.В., Поливода С. М., Візир В. А. Особливості внутрішньосерцевої гемодинаміки у хворих на інфаркт міокарда з післяінфарктною стенокардією та деякі підходи до оптимізації терапії тіотриазоліном // Ліки.-1994.-№ 5-6.- С. 75-80. 13. Шрейбер В. Патологія желез внутренней секреции.- Прага: Авиценум, 1987.- 495 с.

## **THE INFLUENCE OF THIOTRIAZOLINE ON THE ELECTROLYTE AND WATER EXCRETION BY KIDNEYS WITH DIFFERENT MINERALOCORTICOID ACTIVITY IN RATS**

*O.V. Gerush, R.B. Kosuba*

**Abstract.** A long (7 days) administration of thiotriazoline to rats (100 mg/kg) promotes the growth of urination, natrium, potassium and creatinine excretion. Against the background of the increased number of mineralocorticoids in the organism (the administration of DCA) the action of thiotriazoline on the kidneys decreases. With a decreased level of the mineralocorticoid activity (the administration of veroshpiron) the natriuretic action of thiotriazoline significantly increases, while the potassiumuretic one decreases.

**Key words:** thiotriazoline, mineralocorticoid activity, kidney function.

Bukovinian State Medical Academy ( Chernivtsi)