

О.В. Геруш
І.В. Геруш
Ю.Є. Роговий

Буковинський державний медичний
 університет, м. Чернівці

ВПЛИВ ТІОТРИАЗОЛІНУ НА ПОКАЗНИКИ ФУНКЦІЇ НИРОК У ЩУРІВ ЗА УМОВ СПОНТАННОГО ДОБОВОГО ДІУРЕЗУ

Ключові слова: тіотриазолін,
 функція нирок, спонтанний добовий
 діурез.

Резюме. В експериментах на 40 статевозрілих білих-нелінійних щурах самцях показано, що одноразове введення тіотриазоліну в дозі 100 мг/кг за умов спонтанного добового діурезу істотно не впливає на показники функції нирок. Під впливом багаторазового введення щурам цього препарату зростає спонтанний добовий діурез без істотного зростання споживання води, підвищується об'єм виділення іонів натрію та калію з сечею. Тіотриазолін підсилює екскреторну функцію нирок за рахунок збільшення швидкості клубочкової фільтрації. Порівняння змін діурезу та екскреції електролітів при тривалому застосуванні тіотриазоліну дає підставу вважати, що препарату більшою мірою властива салуретична дія.

Вступ

Пошук та впровадження в медичну практику метаболітних препаратів є одним із актуальних питань сучасної медицини. Метаболітні засоби виявляють широкий спектр фармакологічної активності, мають незначну загальну токсичність, їх можна більш безпечно застосовувати в різних дозах. Препарати цієї групи викликають значно менше побічних ефектів, підвищують адаптивні можливості організму, що збільшує їх лікувальну ефективність [14].

Значний теоретичний і практичний інтерес для експериментальної і клінічної фармакології має впровадження в медичну практику нового оригінального вітчизняного препарату метаболітної природи тіотриазоліну [2]. Наявність у хімічній структурі атому сірки, триазолового кільця і метильної групи сприяють різнобічній фармакологічній активності цього медикаменту. У результаті доклінічних та клінічних випробувань, встановлено, що препарат належить до гепато- та кардіопротекторних лікарських засобів, має виразні антиоксидантний, мембраностабілізуювальний та протишемічний ефекти [4, 5, 7]. Політропна дія на організм дозволяє застосовувати препарат у різних галузях медицини – кардіології, гепатології, офтальмології, хірургії тощо. Однак, не дивлячись на досить широке і різнобічне вивчення дії тіотриазоліну на функції багатьох органів і систем, широке клінічне його застосування, дані про вплив на нирки і показники водно-сольового обміну в науковій літературі досить обмежені

[11, 15], що, ймовірно, зумовлено недостатністю проведених досліджень у цій галузі на сучасному науковому рівні.

МЕТА ДОСЛІДЖЕННЯ

З'ясувати характер впливу тіотриазоліну на показники функції нирок у щурів за умов спонтанного добового діурезу в динаміці введення препарату.

МАТЕРІАЛ І МЕТОДИ

Експерименти проведено на 40 самцях білих нелінійних щурів масою тіла 0,16-0,20 кг, які знаходились на повноцінному раціоні віварію в умовах сталої температури та вологості. Згідно уніфікованого плану дослідження за 4 дні до початку експерименту тварин переводили на стандартний за вмістом іонів натрію режим харчування (зерно пшениці), доступ до води не обмежували. В усіх серіях дослідів щурам у шлунок за допомогою зонда вводили тіотриазолін виробництва АТ "Галичфарм" (Україна) у дозі 100 мг/кг в об'ємі 5 мл/кг маси тіла. Контрольним тваринам вводили аналогічний об'єм розчинника.

З метою дослідження впливу тіотриазоліну на екскреторну функцію нирок у щурів за умов спонтанного добового діурезу тварин поміщали в спеціальні обмінні клітки, пристосовані для реєстрації кількості випитої води, спожитого зерна та виділеної сечі. Три перші доби перебування тварин у клітках були адаптаційні, в наступні 4 доби в один і той самий час реєстрували контр-

ольні показники питтєвої збудливості, спожитого зерна та виділеної сечі. Після цього тваринам упродовж 7 діб щоденно вводили тіотриазолін. Після останнього введення препарату за тваринами вели спостереження ще впродовж 4 діб. Протягом усього досліджу для корекції дози препарату тварин щоденно зважували. Концентрацію креатиніну в сечі визначали методом Фоліна за реакцією з пікриновою кислотою. Концентрацію іонів натрію і калію в сечі оцінювали методом фотометрії полум'я на "ФПЛІ-1" [9, 12].

Весь цифровий матеріал статистично оброблений методами параметричної статистики за допомогою програм "Statgraphics". Показник вірогідності в таблицях, вказаний тільки для вірогідних відмінностей ($p < 0,05$), на рисунках вірогідно відмінні величини ($p < 0,05$) відмічені відповідними позначками.

ОБГОВОРЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕННЯ

Проведене дослідження показало, що одноразове введення тіотриазоліну за умов спонтанного добового діурезу не викликало змін показників діяльності нирок у щурів. Кількість випитої води, добове сечовиділення, а також розраховані показники відносного діурезу істотно не змінювалися за цих умов. Екскреція іонів натрію та калію залишалася на рівні контрольних значень, спостерігалася тенденція до зростання екскреції креатиніну.

Поясненням такого незначного впливу тіотриазоліну на функцію нирок при одноразовому застосуванні може бути те, що більшість препаратів антиоксидантної дії застосовуються у медичній практиці тривало (впродовж певного курсу ліку-

вання), це стосується і тіотриазоліну [13]. Тому наступним етапом роботи було визначення змін діяльності нирок після багаторазового введення тваринам тіотриазоліну.

На фоні багаторазового введення тіотриазоліну впродовж 7 днів виявлено збільшення на 26% добового діурезу, при незначному підвищенні кількості спожитої рідини (табл.). Розрахунки відносного діурезу при цьому показали, що його збільшення на 19% порівняно з контролем здійснювалося за рахунок зростання сечовиділення під впливом препарату, а не змін у споживанні води. Зростання діурезу в дослідних тварин відбувалося очевидно за рахунок збільшення швидкості клубочкової фільтрації, оскільки екскреція креатиніну також значно збільшувалася. Причому, якщо при одноразовому введенні тіотриазоліну спостерігалася лише певна тенденція до підвищення даного показника, то за умов хронічного досліджу екскреція креатиніну збільшувалася вірогідно порівняно з контролем. На відміну від одноразового введення препарату, екскреція іонів натрію та калію після багаторазового введення тіотриазоліну зростала статистично вірогідно. Екскреція іонів натрію збільшувалася в 1,5 раза, а показники екскреції іонів калію - на 28 % порівняно до контролю.

При багаторазовому застосуванні тіотриазоліну впродовж 7-ми діб дані динаміки щоденної реєстрації випитої щурами води (рис. 1) показали, що тіотриазолін на питтєву активність істотно не впливав. Впродовж перших 3 діб експерименту не виявлено також впливу препарату на добове виділення сечі. Діуретичний ефект проявлявся починаючи з 4-го дня введення препарату. Добовий

Таблиця

Вплив багаторазового введення тіотриазоліну (100 мг/кг) на споживання води, добовий діурез, екскрецію креатиніну, іонів натрію та калію у щурів ($\bar{x} \pm S_x$)

Показники	Контроль (n = 8)	Дослід (n = 8)
Споживання води, мл/24 год/100 г	17,14 ± 0,96	18,38 ± 2,00
Діурез, мл/24 год/100 г	5,01 ± 0,27	6,33 ± 0,46 $p < 0,05$
Відносний діурез, %	29,93 ± 1,19	35,51 ± 1,97 $p < 0,05$
Екскреція креатиніну, мкмоль/24 год/100 г	5,14 ± 0,35	6,65 ± 0,41 $p < 0,05$
Екскреція іонів натрію, мкмоль/24 год/100 г	7,23 ± 0,40	11,01 ± 0,92 $p < 0,01$
Екскреція іонів калію, мкмоль/24 год/100 г	379,04 ± 18,34	485,09 ± 34,76 $p < 0,05$

Примітка. p – ступінь вірогідності різниць показників порівняно до контролю; n – число спостережень

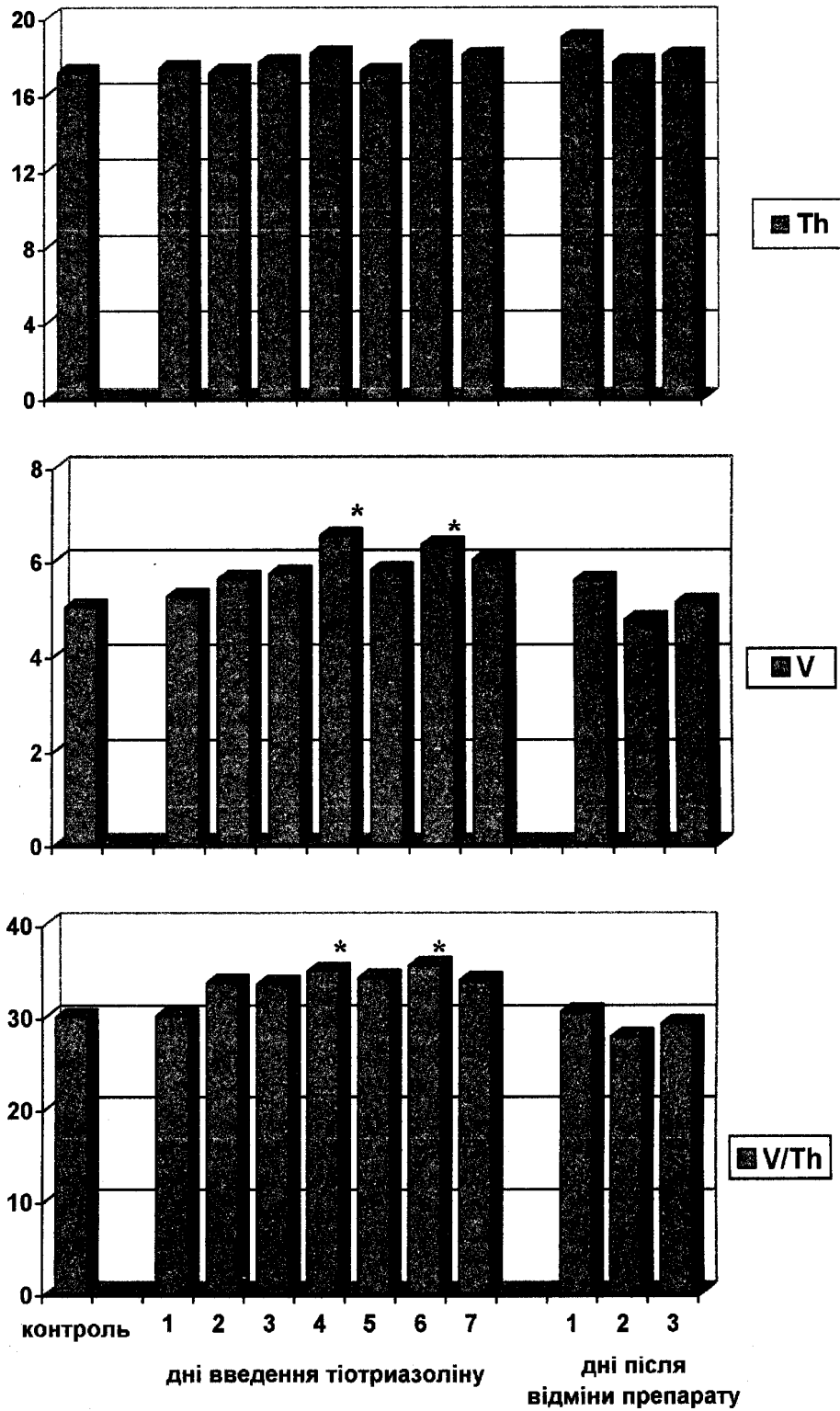


Рис. 1. Динаміка змін питтєвої активності та діурезу в щурів на фоні введення тіотриазоліну. Th – кількість спожитої за добу рідини (мл/24 год x 100г), V – добовий діурез (мл/24 год x 100г), V/Th – відносний діурез (%).* – зміни статистично вірогідні (p<0,05) порівняно з контролем

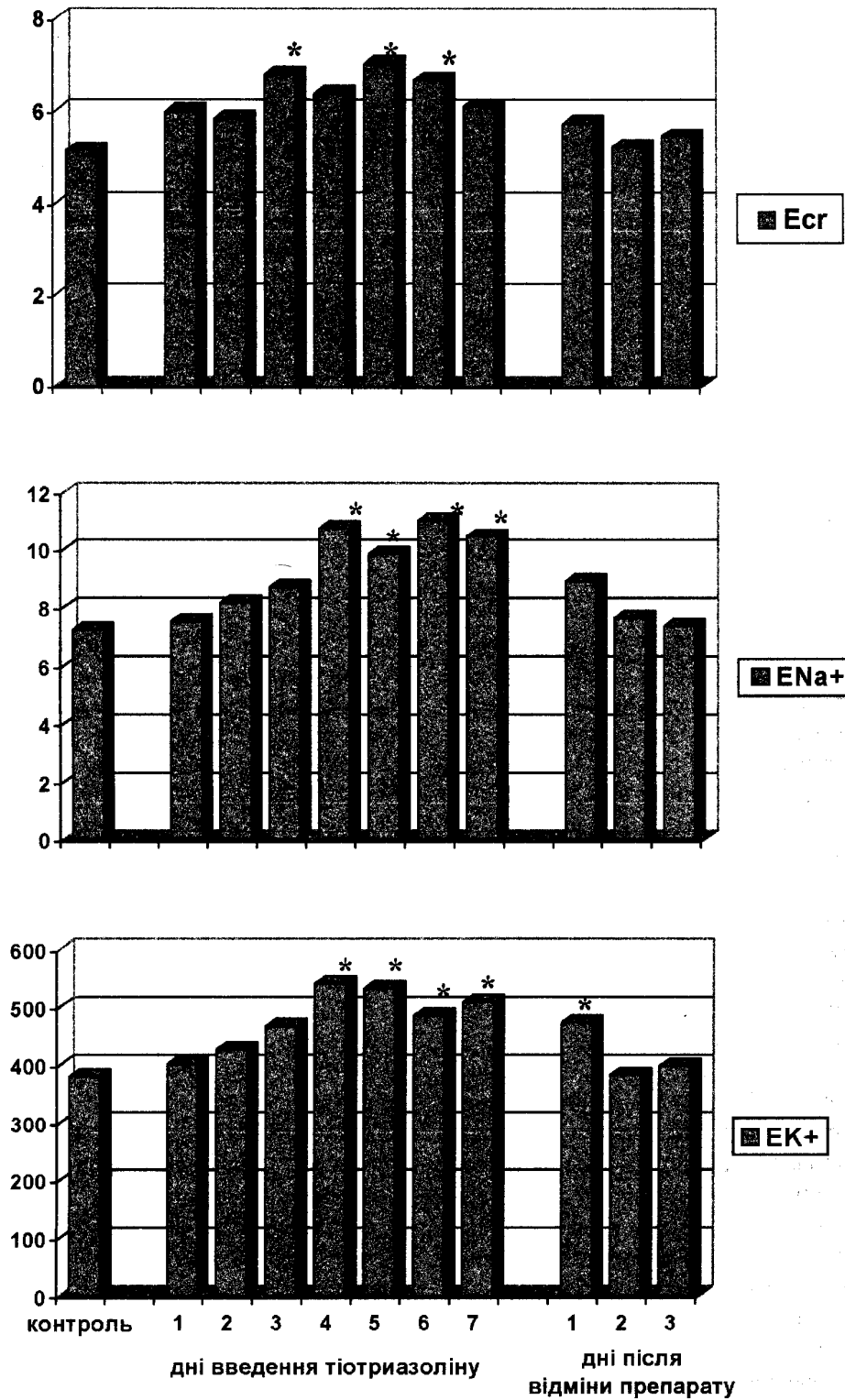


Рис. 2. Динаміка змін екскреції креатиніну, іонів натрію та калію у щурів на фоні введення тіотриазоліну. E_{cr} – добова екскреція креатиніну ($\mu\text{моль}/24 \text{ год} \times 100\text{г}$), E_{Na^+} – добова екскреція іонів натрію ($\mu\text{моль}/24 \text{ год} \times 100\text{г}$), E_{K^+} – добова екскреція іонів калію ($\mu\text{моль}/24 \text{ год} \times 100\text{г}$).
* – зміни статистично вірогідні ($p < 0,05$) порівняно з контролем

діурез становив $6,52 \pm 0,52$ мл/24 год/100 г, що на 30% вище порівняно до контролю ($5,01 \pm 0,22$ мл/24 год/100 г). Збільшенню діурезу не передувало зростання питтєвої активності. Підтвердженням цього слугувало також зростання показників відносного діурезу. Відносний діурез на 6-й день був у 1,9 раза вищим показників контролю. Беручи до уваги дані літератури [3] про те, що креатинін надходить у сечу завдяки фільтрації в клубочках, не реабсорбується і практично не секретується у ниркових канальцях, за щоденним визначенням його добової екскреції опосередковано дійшли висновку про зміни клубочкової фільтрації [9]. Екскреція креатиніну починала збільшуватися з 3-ої доби введення препарату (рис. 2), що давало підстави вважати підвищення діурезу наслідком зростання швидкості клубочкової фільтрації. Це перебивається з результатами інших дослідників [8, 10], які вказують на те, що фармакотерапевтичний ефект тіотриазоліну є дозозалежним і в дозах 50 і 100 мг/кг препарат збільшує діурез внаслідок гемореологічної дії (підвищення процесів фільтрації в ниркових клубочках), а в більш високих дозах (250 та 500 мг/кг) - практично не впливає на процеси фільтрації, але збільшує виділення з організму води за рахунок пригнічення процесів реабсорбції в ниркових канальцях.

Зростання діурезу могло бути зумовлено також наявністю в препараті гіполіпідемічного ефекту [1], у результаті стимуляції процесів ліполізу може утворюватися додаткова кількість ендогенної води. Крім того, не виключено, що під впливом препарату змінювалася гідрофільність тканин і відбувався перерозподіл рідини в організмі. Зміни добової екскреції основних електролітів у динаміці експерименту характеризувалися сталістю екскреції іонів натрію та калію після першого дня введення препарату, з наступним збільшенням з 4-ої доби і до кінця періоду введення препарату. Екскреція іонів натрію зростала поступово і на 4-й день досягала вірогідного (на 48%) збільшення порівняно з контролем ($10,74 \pm 0,79$ проти $7,23 \pm 0,40$ мкмоль /24 год/ 100 г у контролі; $p < 0,01$; $n = 8$). Незважаючи на певні коливання показників екскреції даного електроліту в наступні 5-й – 7-й дні введення тіотриазоліну, вони залишалися вірогідно вищими за відповідні показники у контролі. Максимального рівня екскреція іонів натрію набувала на 6-ту добу. На цей день її показники зростали порівняно з контролем більше, ніж в 1,5 раза. Екскреція іонів калію також поступово зростала при багаторазовому застосуванні препарату і на 4-ту добу сягала найвищого значення - $540,69 \pm 38,64$ мкмоль /24 год/ 100 г, що на 43 % більше від аналогічних показників у контролі. Дане зрос-

тання в наступні дні поступово зменшувалося, однак залишалося вірогідно вищим порівняно з контролем. Слід зауважити, що після відміни препарату досліджувані показники вже на 2-й день поверталися до контрольного рівня.

Це могло свідчити про те, що препарат не накопичувався в організмі, досить швидко виводився і не проявляв кумулятивних властивостей. Однак, після відміни препарату відмічалася певна тенденція до збільшення показників питної збудливості у щурів. Стосовно екскреції іонів калію, то в 1-й день після припинення введення препарату в дослідних тварин дані показники були ще вірогідно вищими порівняно з контрольними значеннями, а на 2-й день вони також повертались до висхідного рівня.

Таким чином, після багаторазового введення тіотриазоліну в дозі 100 мг/кг у щурів відбувалося збільшення добового виділення сечі, креатиніну, іонів натрію та калію, на фоні практично незмінного споживання води.

Варто звернути увагу на відсутність у тіотриазоліну здатності до кумуляції – зазначені вище параметри функціонального стану нирок нормалізувалися вже через 24 год після відміни препарату. Інші дослідники, які проводили вивчення фармакокінетики тіотриазоліну, теж вказували на досить швидке всмоктування та виведення з організму тварин препарату при введенні його в шлунок [6].

Висновки

1. Одноразове введення тіотриазоліну в дозі 100 мг/кг за умов спонтанного добового діурезу істотно не впливає на показники функції нирок у щурів.
2. Під впливом багаторазового введення щурів тіотриазоліну відбувається зростання спонтанного добового діурезу без істотного підвищення споживання води.
3. Тіотриазолін підсилює екскреторну функцію нирок за рахунок збільшення швидкості клубочкової фільтрації.
4. При багаторазовому введенні тіотриазоліну підвищується добове виділення іонів натрію та калію з сечею.
5. Порівняння змін діурезу та екскреції електролітів при тривалому застосуванні тіотриазоліну дає підставу вважати, що препарат більшою мірою властива салуретична дія.

Перспективи подальших досліджень

Результати проведених досліджень обґрунтовують перспективу наукового пошуку щодо вивчення нових механізмів протинабрякової та салуретичної дії тіотриазоліну.

Література. 1. *Белай И.М.* Клинико-экспериментальное исследование нового препарата тиотриазолина при гиперлипидемии // *Матер. II Укр. наук. конф. з міжнародною участю "Актуальні проблеми клінічної фармакології"*. – Вінниця. – 1998. – С. 115. 2. *Бибик В.В., Болгов Д.М.* Тиотриазолин: фармакологія і фармакотерапія (обзор літератури) // *Укр. мед. альманах.* – 2000. – Т. 3, № 4. – С. 226-229. 3. *Вандер А.* Физиология почек: Пер. с англ. – 5-е изд. – СПб.: Питер, 2000. – 256 с. 4. *Визир А.Д., Визир В.А., Дунаев В.В., Мазур И.А.* Тиотриазолин – создание, механизм действия, достижения и перспективы применения в медицине // *Актуальні питання фармацевтичної та медичної науки та практики.* – Запоріжжя: ЗДМУ. – 2002. – С. 3-11. 5. *Гагаріна А.А.* Кардіопротектори метаболічного ряду тиотриазолін, цитохром, мідронат в комплексній терапії аритмій серця при некоронарогенних захворюваннях міокарда: Автореф. дис... канд. мед. наук: 14.01.11 / Крим. держ. мед. ун-т ім. С.І.Георгієвського. – Сімф., 2001. – 20 с. 6. *Головкін В.О., Дзюба О.В., Ловчин П.А.* Оптимізація технології та дослідження ректальних лікарських форм // *Фармац. ж.* – 1988. – № 1. – С. 54-57. 7. *Дроговоз С.М., Марченко Н.В., Бородіна Т.В.* Порівняння ефективності вітчизняних гепатопротекторів за умов ураження печінки тетрацикліном // *Фармакол. вісн.* – 2000. – № 1. – С. 11-13. 8. *Іванов Ю.И., Стец В.Р.* Влияние нового кардиотропного средства, препарата Е на деятельность почек // *Сборник науч. трудов "Современные методы диагностики и лечения сердечно-сосудистых заболеваний"*. – Запорожье. – 1992. – С. 118-124. 9. *Магалис В.М., Міхеєв А.О., Роговий Ю.Є. та ін.* Сучасні методи експериментальних та клінічних досліджень центральної науково-дослідної лабораторії Буковинської державної медичної академії. – Навчально-методичний посібник. – Чернівці: Буковинська державна медична академія, 2001. – 42 с. 10. *Піняжко О.Р., Кайдашев І.П., Стец О.В.* Корекція тиотриазоліном функції нирок за умов гострої етиленгліколевої інтоксикації // *Практ. мед.* – 1997. – № 5-6. – С. 119-121. 11. *Пішак В.П., Геруш О.В., Роговий Ю.Є.* Протинабрякова дія тиотриазоліну та його вплив на вміст води та іонів натрію у внутрішніх органах // *Вісн. фармації.* – 2005. – № 2 (42). – С. 75-78. 12. *Рябов С.И., Наточин Ю.В.* Функциональная нефрология. – СПб.: Лань, 1997. – 304 с. 13. *Тиотриазолин / Визир А.Д., Дунаев В.В., Мазур И.А. и др.* – Запорожье: НПО Фарматрон, 1996. – 27 с. 14. *Чекман І.С.* Метаболітні препарати в сучасній експериментальній та клінічній фармакології // *Зб. наук. статей "Актуальні питання фармацевтичної та медичної науки та практики"*. – Запоріжжя, 2002. – Вип. VIII. – С. 11-17. 15. *Pinyazhko O.R., Kucharchuk O.L., Stets O.V.* The study of thiotriazoline nephroprotective properties // *Actuality v nefrologii.* – 1998. – № 1. – P. 85.

ВЛИЯНИЕ ТИОТРИАЗОЛИНА НА ПОКАЗАТЕЛИ ФУНКЦИИ ПОЧЕК У КРЫС В УСЛОВИЯХ СПОНТАННОГО СУТОЧНОГО ДИУРЕЗА

О.В.Геруш, И.В.Геруш, Ю.Е.Роговий

Резюме. В опытах на 40 половозрелых белых-нелинейных крысах самцах показано, что однократное введение тиотриазолина в дозе 100 мг/кг в условиях спонтанного суточного диуреза существенно не влияет на показатели функции почек у крыс. Под влиянием многократного введения крысам этого препарата происходит увеличение спонтанного суточного диуреза без существенного повышения потребления воды, повышается суточное выделение ионов натрия и калия с мочой. Тиотриазолин усиливает экскреторную функцию почек за счет увеличения скорости клубочковой фильтрации. Сравнение изменений диуреза и экскреции электролитов при длительном применении тиотриазолина дает основание считать, что препарат в большей степени проявляет салуретические свойства.

Ключевые слова: тиотриазолин, функция почек, спонтанный суточный диурез.

THE INFLUENCE OF THIOTRIAZOLINE UPON THE INDICES OF THE RENAL FUNCTION IN RATS UNDER THE CIRCUMSTANCES OF A SPONTANEOUS 24-HOUR DIURESIS

O.V.Gerush, I.V.Gerush, Yu.Ye.Rohovyy

Abstract. Experiments on 40 mature white non-linear male rats revealed that administration of thiotriazoline, one time in the dose of 100 mg/kg under conditions of a spontaneous 24-hour diuresis does not influence greatly upon the indices of the renal function in rats. Administration of this medicine for several times promotes increasing 24-hour diuresis without substantial increase of water intake as well as excretion of sodium and potassium ions in urine. Thiotriazoline strengthens excretory renal function at the expense of an increased speed of the glomerular filtration. The comparison of diuretic changes and electrolytic excretion under long administration of thiotriazoline allows to consider that this preparation reveals more saluretic properties.

Key words: thiotriazoline, renal function, spontaneous 24-hour diuresis.

Bukovinian State Medical University (Chernivtsi)

Clin. and experim. pathol. – 2005. – Vol.4, №3. – P.28-33

Надійшла до редакції 13.09.2005