



О.В. Геруш, І.В. Геруш, О.М. Горошко

ВПЛИВ ТІОТРИАЗОЛІНУ НА ПОКАЗНИКИ ФУНКЦІЇ НИРОК У ЩУРІВ З ГОСТРОЮ ГЛІЦЕРОЛОВОЮ НЕФРОПАТІЄЮ

Буковинський державний медичний університет, м. Чернівці

Ключові слова: тіотриазолін, функція нирок, гостра ниркова недостатність.

Ключевые слова: тиотриазолин, функция почек, острая почечная недостаточность.

Key words: Thiotriazolin, renal function, acute renal failure.

В експериментах на білих щурах з'ясовано вплив одноразового застосування тіотриазоліну на показники функції нирок за гліцеролової гострої ниркової недостатності. Встановлено, що в умовах аналізованого модельного патологічного процесу тіотриазолін має нефропротекторні властивості, що виявляється у відновленні діурезу, швидкості клубочкової фільтрації, зменшенні протеїнурії та покращенні іонорегулювальної функції нирок.

В экспериментах на белых крысах изучено влияние однократного применения тиотриазолина на показатели функции почек при глицероловой острой почечной недостаточности. Показано, что в условиях данного модельного патологического процесса тиотриазолин владеет нефропротекторными свойствами, что проявляется в восстановлении диуреза, скорости клубочковой фильтрации, уменьшении степени протеинурии и улучшении ионорегулирующей функции почек.

In the experiments on white rats the influence of Thiotriazolin on the parameters of the renal functions under conditions of glycerol acute renal failure with a single use has been studied. Thiotriazolin has been found to possess nephroprotective properties under conditions of the given experimental pathological process, which is revealed in the restoration of diuresis, rate of glomerular filtration, decrease of proteinuria and improvement of ion-regulatory renal function.

Забезпечення населення ефективними вітчизняними ліками є одним із пріоритетних завдань науковців України. Саме їм належить пріоритет розробки нового оригінального вискоефективного лікарського засобу політропної дії – тіотриазоліну. Завдяки антиоксидантній, мембраностабілізуючій, протиішемічній, гепатопротекторній, імуномодулюючій та іншим видам дії [5,10] препарат знайшов застосування в різних галузях медицини (кардіології, гепатології, хірургії тощо) [3,4,11]. Завдяки унікальним властивостям, низькій собівартості й безпечності при застосуванні тіотриазолін і досі знаходиться в центрі уваги науковців, які продовжують пошуки нових аспектів клінічного використання препарату [9,12,13], в нефрології зокрема [2,8,14].

Поглиблене вивчення впливу тіотриазоліну на функціональний стан нирок, зокрема при їх різноманітній патології дасть можливість розкрити нові аспекти фармакодинаміки препарату, експериментально обґрунтувати й розширити показання для більш раціонального його застосування в клініці.

МЕТА РОБОТИ

З'ясувати характер і механізми впливу препарату метаболічної дії – тіотриазоліну – на функцію нирок за умов експериментальної модельної патології (гліцеролова нефропатія).

МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

Експерименти проведено на 21 самці білих нелінійних щурів масою 0,16–0,2 кг, що знаходились в умовах віварію зі сталим підтриманням температури, вологості й освітлення, з дизайном за типом «випадок-контроль» і рандомізованим формуванням вибірки. Тварин розподілено на контрольну й дослідні групи. Контрольними були серії інтактних тварин,

яким внутрішньоочередивно вводили внутрішньочередивно воду для ін'єкцій у кількості, еквівалентній об'єму розчину тіотриазоліну. Вплив препарату на функцію нирок вивчали за умов одноразового введення. Після моделювання гострої ниркової недостатності (ГНН) дослідним тваринам через 40 хв внутрішньоочередивно одноразово вводили тіотриазолін у дозі 100 мг/кг. ГНН викликали внутрішньом'язовим введенням 50% розчину гліцеролу в дозі 8 мг/кг. За 4 дні до початку експерименту тварин переводили на стандартний за вмістом іонів натрію режим харчування (зерно пшениці) без обмеження доступу до води. Функції нирок вивчали на фоні змодельованої гіпергідратації організму (ентеральне водне навантаження в обсязі 5% від маси тіла), показники оцінювали за 2-х год інтервалом. Після збору сечі проводили евтаназію тварин шляхом декапітації під ефірною анестезією, кров відбирали в охолоджені пробірки, використовуючи в якості стабілізатора гепарин, центрифугували 20 хв при 3000 об./хв, відбирали плазму для визначення концентрації електролітів і креатиніну. Концентрацію останнього в плазмі крові визначали за методом Поппера у модифікації А.К. Мерзона [6], у сечі – за методом Фоліна [1]. Концентрацію іонів натрію та калію в сечі оцінювали методом фотометрії полум'я на «ФПЛ-1»; білка в сечі – сульфосаліциловим методом за А.І. Міхеєвою, І.А. Богдаровою [7]. Показники діяльності нирок розраховували за формулами Ю.В. Наточина й О. Шюк. Утримання й евтаназію дослідних і контрольних тварин здійснювали у відповідності до Законодавства України, згідно методичних рекомендацій і правил Європейської конвенції щодо захисту хребетних тварин, які використовуються в експериментальних дослідженнях та інших наукових цілях (Страсбург, 1986). Статистичну обробку результатів проводили за па-



Таблиця 1

Показники функціонального стану нирок білих щурів за умов одноразового введення тіотриазоліну на фоні гліцерової гострої ниркової недостатності ($\bar{x} \pm Sx$)

Показники	Контроль n=7	ГНН n=7	ГНН+Тіотриазолін 100 мг/кг n=7
Діурез, мл/2 год·100 г	4,08±0,12	1,53±0,139 p<0,001	2,52±0,280 p<0,002 p ₁ <0,01
Швидкість клубочкової фільтрації, мкл/хв·100 г	493,9±18,74	107,8±18,13 p<0,001	256,2±50,34 p<0,002 p ₁ <0,02
Реабсорбція води, %	94,0±0,36	86,7±1,34 p<0,001	90,7±1,20 p<0,02 p ₁ <0,05
Концентрація іонів калію в сечі, ммоль/л	4,25±0,49	5,66±1,077	8,00±0,556 p<0,002 p ₁ <0,05
Екскреція іонів калію з сечею, мкмоль/2 год·100 г	16,7±1,47	15,9±3,57	19,76±2,18
Концентрація білка в сечі, г/л	0,3±0,03	1,6±0,25 p<0,005	0,46±0,05 p<0,01 p ₁ <0,002
Екскреція білка з сечею, мг/2 год·100 г	0,14±0,013	0,30±0,055 p<0,01	0,12±0,026 p ₁ <0,01
Стандартизована екскреція білка, мг/100 мкл клубочкового фільтрату	0,02±0,002	0,24±0,042 p<0,002	0,05±0,004 p<0,001 p ₁ <0,002
Концентрація іонів натрію в сечі, ммоль/л	2,16±0,244	2,56±0,521	5,07±0,55 p<0,002 p ₁ <0,01
Екскреція іонів натрію з сечею, мкмоль/2 год·100 г	8,30±1,131	2,87±0,352 p<0,002	12,66±1,712 p<0,05 p ₁ <0,001
Дистальний транспорт іонів натрію, мкмоль/2 год·100 г	620,2±29,75	244,8±36,95 p<0,001	322,6±36,97 p<0,001
Проксимальний транспорт іонів натрію, ммоль/2 год·100 г	8,30±0,5	1,40±0,2 p<0,001	3,75±0,79 p<0,002 p ₁ <0,01
Стандартизований дистальний транспорт іонів натрію, мкмоль/100 мкл клубочкового фільтрату	1,01±0,057	1,87±0,277 p<0,05	1,18±0,161 p ₁ <0,05
Стандартизований проксимальний транспорт іонів натрію, мкмоль/100 мкл клубочк. фільтр.	14,9±0,54	12,2±0,74 p<0,01	12,0±0,32 p<0,002

Примітки: p – вірогідність різниці із контролем; p₁ – вірогідність різниці з тваринами з ГНН; n – кількість щурів.

раметричним методом варіаційної статистики. При цьому використовували пакети комп'ютерних програм «Excel-7» і «Statgraphics» (США). Вірогідність різниці оцінювали за критерієм Стьюдента при рівні p<0,05.

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Гліцеровою моделлю ГНН, як свідчать дані спеціальної літератури [15] й результати наших досліджень (табл. 1), на початкових етапах розвитку характеризується зменшенням функціональної активності нирок (олігурична стадія ГНН): діурез зменшувався в 2,7 рази, швидкість клубочкової фільтрації – в 4,6 рази, спостерігалось також порушення іонорегулюючої функції нирок. За цих умов експерименту відзначено істотну протеїнурию: концентрація білка в сечі зростала в 5,3 рази, що вказує на значне пошкодження гломерулярного фільтру й проксимального відділу нефрона.

Такі зміни здебільшого характерні для різних форм ГНН і є однією із спільних ознак розвитку патології нирок при ба-

гатьох нефрологічних захворюваннях (гломерулонефрити, піелонефрити та ін.). Тому наступним етапом дослідження був пошук адекватних засобів (методів) корекції виявлених патологічних змін.

Результати експериментальних досліджень свідчать, що одноразове введення тіотриазоліну сприяє певному відновленню екскреторної функції нирок у щурів з ГНН: діурез збільшувався в 1,7 рази, а швидкість клубочкової фільтрації – в 2,4 рази відносно нелікованих тварин, однак ці показники залишалися дещо нижчими, у порівнянні з контролем. Щодо іонів калію, то під впливом корекції ГНН тіотриазоліном на 24-ту год експерименту концентрація їх у сечі збільшувалася в 1,4 рази, у порівнянні з показниками нелікованих тварин, і в 1,9 рази, порівняно з контролем, екскреція цього катіону за окреслених умов експерименту істотно не змінювалася.

Після одноразового введення тіотриазоліну суттєво (в 3,5



рази) зменшувалась концентрація білка в сечі, у порівнянні з нелікованими тваринами. При цьому, показники екскреції білка (як абсолютні, так і стандартизовані) на 100 мкл клубочкового фільтрату були теж меншими відносно тварин, яким на фоні ГНН не вводився тіотриазолін, і наближалися до рівня контрольних значень. Збільшення показників реабсорбції води на фоні зниження концентрації білка в сечі і приведених до одиниць об'єму клубочкового фільтрату показників його екскреції свідчать про певне підсилення діяльності концентраційного апарату нирок під впливом тіотриазоліну.

Одноразове введення препарату викликало також певні зміни іонорегулюючої функції нирок. Так, при застосуванні тіотриазоліну концентрація іонів натрію в сечі збільшувалася майже вдвічі, а показники екскреції цього катіону були майже в 4 рази вищими, у порівнянні з відповідними показниками нелікованих тварин. Певною мірою тіотриазолін відновлював діяльність каналцевого апарату нирок (проксимальний транспорт іонів натрію збільшувався в 2,7 рази, порівняно з нелікованими тваринами, однак був ще в 2,2 рази нижчим, порівняно з контролем; щодо показників дистальної реабсорбції цього катіону, то його значення, стандартизовані на 100 мкл клубочкового фільтрату, знижувались під впливом тіотриазоліну майже до контрольних величин).

Отже, отримані результати свідчать, що вітчизняний препарат тіотриазолін навіть за умов одноразового введення здатний нормалізувати більшість змін в організмі тварин з ГНН.

ВИСНОВКИ

Одноразове введення тіотриазоліну (100 мг/кг) зменшує ступінь порушених функцій нирок за умов експериментальної гліцеролової моделі ГНН шляхом підвищення рівня діурезу й швидкості клубочкової фільтрації, зменшення протеїнурії, а також позитивного впливу на процеси каналцевого транспорту води та іонів натрію.

Отже, отримані результати експериментально обґрунтовують доцільність застосування тіотриазоліну при ГНН, а також подальше глибше вивчення дії препарату за умов досліджуваної патології.

ЛІТЕРАТУРА

1. Берхин Е.Б. Методы экспериментального исследования почек и водно-солевого обмена / Е.Б. Берхин, Ю.И. Иванов. – Барнаул: Изд-во Алтайского мед. ин-та, 1972. – 200 с.
2. Геруш О.В. Вплив тіотриазоліну на показники функції нирок у щурів за умов спонтанного добового діурезу / О.В.Геруш, І.В.Геруш, Ю.С.Роговий // Клінічна та експериментальна патологія. – 2005. – Т. 4, №3. – С. 28–32.
3. Иванова Л.Н. Применение тиотриазолина в лечении больных молодого возраста с артериальной гипертензией и хроническим некалькулезным холециститом / Л.Н. Иванова, В.Ю. Гусач // Український морфологічний альманах. – 2008. – Т. 6, №1. – С. 80–81.
4. Козловський В. Новый цитопротектор тиотриазолин / В. Козловський, Н. Коневалова, С. Козловская // Вестник фармации. – 2007. – №4. – С. 55–59.
5. Коляда Т.И. Иммуномодулирующий эффект тиотриазолина при хроническом атрофическом фарингите у ликвидаторов последствий аварии на ЧАЭС / Т.И. Коляда, Н.О. Шушлятина // Журнал вушних, носових і горлових хвороб. – 2007. – №5. – С. 38–45.
6. Мерзон А.К. Сравнительная оценка методов химической индикации креатинина / А.К. Мерзон, О.Т. Титаренко, Е.К. Андреева // Лабораторное дело. – 1970. – №7. – С. 416–418.
7. Михеева А.И. К методике определения общего белка в моче на ФДК-Н-56 / А.И. Михеева, И.А. Богодарова // Лабораторное дело. – 1969. – №7. – С. 411–412.
8. Піняжко О.Р. Репаративні і нефропротекторні властивості тіотриазоліну і його нові форми: дис. ... д-ра. мед. наук: спец. 14.03.05 «Фармакологія» / О.Р. Піняжко; Львівський держ. мед. ун-т ім. Д.Галицького. – 299 с.
9. Пітик М.І. Використання тіотриазоліну в лікуванні дітей та підлітків, хворих на епілепсію / М.І. Пітик, Д.Ю. Дельва // Галицький лікарський вісник. – 2007. – Т.14, число 3. – С. 56–58.
10. Пороховська Н.В. Мембранопротекторна та антиоксидантна властивість тіотриазоліну за умов гострого імунокомплексного процесу / Н.В. Пороховська, М.С. Резеда // Експериментальна та клінічна фізіологія і біохімія. – 2007. – №3. – С. 35–39.
11. Результаты клинического применения тиотриазолина в комплексном лечении больных с тяжелой черепно-мозговой травмой / Л. Дзяк, Н. Зорин, Е. Анин [и др.] // Медицина неотложных состояний. – 2007. – №1. – С. 87–89.
12. Скрипник Н.В. Ефективність тіотриазоліну при неалкогольному стеатогепатиті у хворих на цукровий діабет 2 типу з метаболічним синдромом / Н.В. Скрипник // Галицький лікарський вісник. – 2008. – Т.15, число 1. – С. 46–48.
13. Чулак Л.Д. Застосування мазі з тіотриазоліном при протезних стоматитах у хворих з метаболічним синдромом / Л.Д. Чулак, Д.О. Якименко // Новини стоматології. – 2008. – №1. – С. 64–67.
14. NO-induced mechanisms of renal functions after the introduction of thiotriazolin / O. Gerush, I. Gerush, I. Meshchysheh, O. Goroshko // FEBS Journal. – 2008. – Vol. 275, №1. – P. 332.
15. Oral alkalinizing solution as a potential prophylaxis against myoglobinuric acute renal failure: preliminary data from healthy volunteers / R. Tolouian, D. Wild, M.N. Lashkari, I. Najafi // Nephrol. Dial. Transplant. – 2005. – Vol. 20, №6. – P. 1228–1231.