

**МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ  
НАЦІОНАЛЬНИЙ ФАРМАЦЕВТИЧНИЙ  
УНІВЕРСИТЕТ**

*ГЕРУШ Олег Васильович*

УДК 612.46+612.015.31-06:615254

**ВПЛИВ ТІОТРИАЗОЛІНУ НА ПОКАЗНИКИ  
ФУНКЦІЇ НИРОК ТА ВОДНО-СОЛЬОВОГО  
ОБМІНУ**

**14.03.05 – фармакологія**

**Автореферат  
дисертації на здобуття наукового ступеня  
кандидата фармацевтичних наук**

## **Харків – 2004**

Дисертацією є рукопис Робота виконана в Буковинській державній медичній академії МОЗ України

**Науковий керівник:** доктор медичних наук, професор  
**Косуба Раїса Борисівна**, Буковинська державна медична академія МОЗ України, професор кафедри фармакології та фармації.

**Офіційні опоненти:** доктор медичних наук, професор  
**Дрогвоз Світлана Мефодіївна**, Національний фармацевтичний університет МОЗ України, завідувач кафедри фармакології;

доктор медичних наук, професор  
**Киричок Людмила Трохимівна**, Харківський державний медичний університет МОЗ України, професор кафедри фармакології.

**Провідна установа:** Національний медичний університет ім. О.О.Бого-мольця МОЗ України, кафедра фармакології з курсом клінічної фармакології, м. Київ.

Захист відбудеться “14” травня 2004 р. о 12<sup>00</sup> год на засіданні спеціалізованої вченої ради Д 64.605.01 в Національному фармацевтичному університеті МОЗ України, м. Харків, вул. Пушкінська, 53.

З дисертацією можна ознайомитися в бібліотеці  
Національного фар-мацевтичного університету МОЗ України  
(м. Харків, вул. Блюхера, 4)

Автореферат розісланий “13” квітня 2004 р.

Вчений секретар  
спеціалізованої вченої ради,  
доктор біологічних наук, професор Малоштан Л.М.

## **ЗАГАЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА РОБОТИ**

**Актуальність теми.** Розвиток фармацевтичної науки в Україні за останні десятиріччя ознаменувався появою нових лікарських засобів, які за якістю і ефективністю дії не поступаються світовим стандартам (О.П.Вікторов, 2002; Н.А.Мохорт, 2002; О.В.Стефанов та ін., 2003). Вченим України належить пріоритет розробки нового оригінального вискоефективного лікарського засобу – тіотриазоліну (І.А.Мазур та ін., 1997; А.Д.Визир и соавт., 2002). Йому властива антиоксидантна, мембраностабілізуюча, протишемічна, антиаритмічна, гепатопротекторна, протизапальна, імуномодулювальна, протівірусна, ранозагоювальна дії (С.В.Мерзляк, 1999; С.М.Дрогозов та ін., 2000; В.В.Бибик, Д.М.Болгов, 2000; А.А.Гагаріна, 2001; А.Д.Визир и соавт., 2002; О.Р.Піняжко, 2002). Політропна дія на організм дозволяє застосовувати препарат у різних галузях медицини – кардіології, гепатології, хірургії, офтальмології, сто-матології тощо. Унікальні властивості тіотриазоліну, розмаїття зручних фармацевтичних форм, безпечність при застосуванні, низька собівартість обумовили широку популярність препарату. Тіотриазолін знаходиться в центрі уваги науковців, які ведуть пошуки нових аспектів його фармако-динаміки та клінічного застосування (И.А.Сапегин, 2000; О.Ю.Бибик, 2002; О.К.Шевчук,

Г.І.Степанюк, 2002; А.І.Тереховський, 2003), в тому числі і в нефрологічній практиці (С.Л.Подсевахіна, 2000; Ф.Ф.Хаджихіє, 2001). Привертають увагу поодинокі дані літератури, які свідчать, що тіотри-азолін дещо збільшує сечовиділення (С.Л.Василенко, В.И.Бачурин, 1995; С.Л.Подсевахіна, 1999), виявляє нефропротекторні властивості (О.Р.Піняжко, 2002; В.В.Гордієнко, Р.Б.Косуба, 2003). Водночас залишаються нез'ясованими механізми фармакологічного впливу тіотриазоліну на систему водно-сольово-го гомеостазу, на клубочкові і канальцеві процеси в нирках, які лежать в ос-нові сечоутворення. Не досліджено участі систем регуляції водно-сольового обміну в ренальних ефектах тіотриазоліну, не визначені месенджерно-клітин-ні особливості його дії. Розкриття нових аспектів фармакодинаміки тіотриа-золіну в цьому напрямку є досить актуальним. Воно може стати науковим об-ґрунтуванням подальшого клінічного застосування препарату, зокрема, при порушеннях водно-сольового гомеостазу та функції нирок.

**Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами.** Дисерта-ційне дослідження є частиною планової науково-дослідної роботи кафедр-ри фармакології та фармації Буковинської державної медичної академії “Вивчення впливу вазоактивних лікарських засобів (диметилксантини, інгібі-тори кальцієвих каналів, тіотриазолін, даларгін та інші) на показники функції нирок та водно-сольовий обмін” (№ державної реєстрації – 0199V001761). **Мета і задачі дослідження.** З'ясувати характер та механізми впливу тіотриазоліну на функцію нирок та показники водно-сольового обміну для експериментального обґрунтування його застосування при затримці води та солей в організмі.

Для досягнення поставленої мети сформульовані наступні завдання:

1. Дослідити характер впливу тіотриазоліну на показники функції нирок (іонорегулювальна, екскреторна,

кислотовидільна) за умов спонтанно-го діурезу та при гіпергідратації організму.

2. 2. З'ясувати залежність ренальних ефектів тіотриазоліну від тривалості його застосування.

3. 3.

Проаналізувати вплив тіотриазоліну на основні показники водно-сольового гомеостазу – процеси волюморегуляції, розподіл води в водних секторах організму, вміст електролітів та води у тканинах і органах.

4. 4. Вивчити залежність ренальних ефектів тіотриазоліну від рівня натрійзатримувальних (мінералокортикоїди), натрійуретичних (на-трійуретичний гормон) та месенджерних (оксид азоту II) чинників ре-гуляції водно-сольового гомеостазу.

5. 5. Проаналізувати механізми ренальних ефектів тіотриазоліну, інтеграцій-ну діяльність різних відділів нефрону (клубочково-канальцевий, канал'-цево-канальцевий баланси, тубуло-гломерулярний зворотний зв'язок).

6. 6. Визначити фармакокінетичні параметри тіотриазоліну на основі роз-поділу його в тканинах організму.

7. 7. Зіставити ренальні ефекти тіотриазоліну з впливом на тканинну протеолітичну та фібринолітичну системи. *Об'єкт дослідження:* ренальні ефекти тіотриазоліну у білих лабора-

торних щурів.

*Предмет дослідження:* екскреторна, волюморегульовальна, кислото-видільна функції нирок, нирковий транспорт іонів натрію, водні сектори організму, іонно-водний баланс тканин, тканинний фібриноліз і протеоліз за умов дії тіотриазоліну.

*Методи дослідження:* фармакологічні, фізіологічні, біохімічні, статистичні.

**Наукова новизна одержаних результатів.** Уперше

з'ясовано харак-тер змін функціональної діяльності нирок і показників водно-солевого гомеостазу на фоні введення вітчизняного препарату широкого спектру клінічного застосування – тіотриазоліну. Виявлено, що м'яка сечогінна дія препарату обумовлена посиленням процесів клубочкової ультрафільтрації та зменшенням канальцевої реабсорбції при збереженні процесів інтегра-тивної діяльності різних відділів нефрону. Доведено, що ренальні ефекти тіотриазоліну більш виразні при тривалому застосуванні та на фоні гіпергідратації організму.

Уперше з'ясовано, що препарат підвищує натрійуретичну актив-ність плазми крові і вміст у ній натрійуретичного гормону (фактора). Салуретична дія тіотриазоліну в більшій мірі проявляється при зниженні мінералокортикоїдної активності, стимуляції волюморцепторів і збільшен-ні натрійуретичного гормону (фактора) та оксиду азоту II (NO) в організмі.

Поряд з ренальними ефектами, уперше виявлено підсилення протео-літичної і фібринолітичної активності тканин нирок, серця та печінки під впливом тіотриазоліну.

Уперше встановлені особливості фармакокінетичного розподілу тіо-триазоліну в тканинах і органах у залежності від тривалості застосування препарату: після одноразового введення найбільший вміст препарату спос-терігається в нирках (сосочок) > товстій кишці > серці > селезінці > скелет-ному м'язі; при курсовому (7 днів) введенні – в кишечнику (тонка, товста кишка) > скелетному м'язі > шлунку > печінці > нирках.

Уперше з'ясовано вплив тіотриазоліну на секторальний розподіл рідини в організмі: зменшується об'єм позаклітинної рідини, зокрема інтерстицій-ного простору, без істотних змін внутрішньоклітинного та внутрішньосу-динного секторів. Тіотриазолін зменшує вміст іонів натрію в тканинах серця, іонів натрію та води в печінці, істотно не впливаючи на вміст іонів натрію, калію і води в нирках.

Новизна роботи підтверджена деклараційним патентом “Спосіб ліку-вання набрякового синдрому” (№ 62843 А від 15.12.2003 р.).

**Практичне значення одержаних результатів.** Отримані дані поглиб-люють фармакодинаміку тіотриазоліну і можуть бути використані як експе-риментальне обґрунтування більш раціонального клінічного застосування препарату. Встановлена здатність тіотриазоліну збільшувати діурез і екс-крецію іонів натрію, калію обґрунтовує його застосування при порушеннях водно-сольового обміну і функцій нирок, які супроводжуються затримкою солей і води в організмі, підсилення кислотовидільної діяльності нирок – при корекції порушень кислотно-лужного гомеостазу. Потенціювання сечогінно-го ефекту блокатора мінералокортикоїдних рецепторів верошпірону тіотриазоліном дає можливість включення останнього в комплексне лікування хворих з набряковим синдромом при серцевій і нирковій недостатності, тим більше, що особливістю впливу препарату на об’ємний гомеостаз є зменшен-ня інтерстиційного водного сектору. Властивість тіотриазоліну підвищувати швидкість клубочкової фільтрації, а також активізувати інтегративну діяль-ність різних відділів нефрону може бути використана при лікуванні гострої ниркової недостатності. Здатність препарату збільшувати протеолітичну та фібринолітичну активність тканин може знайти застосування у комплексно-му лікуванні тромбоемболічних станів, зокрема, при патології нирок.

Результати дисертаційної роботи впроваджено в навчальний процес на кафедрі фармакології та фармації Буковинської державної медичної ака-демії, м. Чернівці; кафедрах фармакології Національного фармацевтичного університету, м. Харків; Львівського національного медичного університе-ту ім. Данила Галицького; Вінницького національного медичного університе-ту ім.

М.І.Пирогова; кафедрах фармакології з курсом клінічної фармакології Івано-Франківської державної медичної академії, Запорізького державного медичного університету.

За матеріалами дисертації опубліковані методичні рекомендації “Ре-нальні ефекти тіотриазоліну” (Київ, 2003), дані яких впроваджено в ліку-вальний процес міської клінічної лікарні №3, м.Чернівці; обласної клінічної лікарні ім. М.І.Пирогова, м. Вінниця; обласної клінічної лікарні та обласного клінічного кардіологічного диспансеру, м. Івано-Франківськ, що підтвердже-но відповідними актами впровадження.

**Особистий внесок здобувача.** Дисертаційна робота виконана здобу-вачем самостійно. Особисто проведені: патентно-інформаційний пошук, експериментальні дослідження, статистична обробка, аналіз та систематиза-ція одержаних результатів, сформульовані висновки та практичні рекомен-дації. В працях опублікованих одноосібно та в співавторстві, дисертант са-мостійно провів експериментальні дослідження та брав участь в аналізі та узагальнені одержаних даних, написанні та підготовці статей до друку.

**Апробація результатів роботи.** Основні положення дисертаційної роботи оприлюднено на: II Українській науковій конференції з міжнародною участю “Актуальні проблеми клінічної фармакології” (Вінниця, 1998), науково-практич-ній конференції “Актуальні питання ендокринології та імунології” (Чернівці, 1998), V Національному з’їзді фармацевтів України “Досягнення сучасної фар-мації та перспективи її розвитку у новому тисячолітті” (Харків, 1999), між-народному симпозиумі “Актуальні питання медичної допомоги населенню” (Чернівці, 2000), VI з’їзді Всеукраїнського лікарського товариства (Чернівці, 2001), науково-практичній конференції “Актуальні питання клініко- лабора-торної діагностики захворювань людини” (Чернівці, 2001), II Національному з’їзді фармакологів України



“Фармакологія 2001 – крок у майбутнє” (Дніпропетровськ, 2001), науково-практичній конференції “Тіотриазолін – підсумки та пер-спективи використання в медицині” (Запоріжжя, 2002), розширеному засіданні Чернівецького регіонального відділення асоціації фармакологів України (2003).

**Публікації.** За матеріалами дисертації опубліковано 18 наукових робіт, з них 6 статей у фахових наукових виданнях, рекомендованих ВАК України (2 одноосібно), 9 тез у матеріалах з’їздів, симпозіумів та конференцій, а також методичні рекомендації. Отримано деклараційний патент на винахід.

**Структура та обсяг дисертації.** Дисертація викладена на 186 сторінках машинописного тексту і складається з вступу, огляду літератури, матеріалів та методів досліджень, 5 розділів власних досліджень, аналізу та узагальнення результатів досліджень, висновків, практичних рекомендацій, списку викорис-таних джерел літератури, який містить 327 робіт, у тому числі 94 англомовних авторів. Робота ілюстрована 22 рисунками, 23 таблицями.

**ОСНОВНИЙ ЗМІСТ РОБОТИ** **Матеріали і методи досліджень.** Експерименти проведено на 290 сам-цях білих нелінійних щурів масою 0,14-0,20 кг. В усіх серіях дослідів твари-нам у шлунок за допомогою зонду вводили тіотриазолін /АТ “Галичфарм”, Україна/ у дозі 100 мг/кг в об’ємі 5 мл/кг маси тіла, контрольним – аналогіч-ний об’єм розчинника. Евтаназію тварин проводили шляхом декапітації під нембуталовою анестезією згідно “Методических рекомендаций по выведе-нию животных из эксперимента” (1986). Функцію нирок досліджували як за умов спонтанного добового діурезу, так і за об’ємної стимуляції (введення в шлунок в об’ємі 3-5% від маси тіла водогінної води, 0,45% розчину NaCl; внутрішньовенне введення 0,9% розчи-ну NaCl) після одноразового та тривалого (7днів) введення препарату. У плазмі крові

визначали концентрації креатиніну, іонів натрію та калію, у сечі – концентрацію креатиніну, іонів натрію, калію, білка, кислот, що тит-руються, аміаку, а також рН (С.И.Рябов, Ю.В.Наточин, 1997). Розрахунки показників функції нирок проводили за О.Шюк (1981), з оцінкою абсолютного та відносного діурезу, швидкості клубочкової фільтрації, відносної реабсорбції води, концентрації білка в сечі, його екскреції, екскреції іонів натрію, абсолютної та відносної його реабсорбції, фільтраційного заряду, кліренсу цього катіону та кліренсу осмотично вільної води, величин проксимального та дистального транспорту іонів натрію. Кислотовидільну функцію нирок оцінювали за концентрацією активних іонів водню в сечі, екскрецією активних іонів водню, тит-рованих кислот і аміаку. Здатність нирок концентрувати та розводити сечу оцінювали за концентраційним індексом іонів натрію та ендогенного креатиніну. Стандартизації показників функції нирок досягали перерахунком їх на одиницю об'єму (100 мкл) клубочкового фільтрату та маси тіла (100 г) тварин. Стан клубочково-канальцевого, канальцево-канальцевого балансу і тубуло-гломерулярного зворотнього зв'язку оцінювали шляхом проведення кореляційного аналізу між процесами клубочкової фільтрації, абсолютної, проксимальної, дистальної реабсорбції іонів натрію та відносної реабсорбції води (В.П.Пішак та ін., 2002). Вивчення залежності ренальних ефектів тіотриазоліну від стану нат-рійзатримуючих чинників в організмі проведено на моделях підвищеної (гіпермінералокортицизм) та зниженої (блокування альдостеронових рецепторів) активності мінералокортикоїдів. Підвищений мінералокортикоїдний фон створювали підшкірним введенням 0,5%-го олійного розчину дезоксикортикостерону ацетату (ДОКСА) виробництва заводу "Фармадон" АТ "Эмпилс" (Росія) в дозі 10 мг/кг впродовж 4-х днів. Антагоніст мінералокортикоїдів ве-рошпірон

фірми "Гедеон Ріхтер" (Угорщина) вводили в дозі 20 мг/кг на 1%-ій зависі крохмалю впродовж 4-х днів.

Функціональну діяльність нирок під впливом тіотриазоліну за умов збільшення NO в організмі вивчали після 7-денного введення в шлунок донатора NO – L-аргініну (100 мг/кг).

Для з'ясування участі натрійуретичного гормону (НУГ) у механізмі впливу тіотриазоліну на нирки проведено серії дослідів по біологічному тестуванню плазми крові щурів на її натрійуретичну активність, яку визначали за екскрецією іонів натрію з сечею і оцінювали в ум.од/мл. За одну умовну одиницю НУГ приймали таку його кількість, яка здатна в 2 рази збільшити натрійурез порівняно з контрольними дослідями (Р.Б.Косуба, 1990). Біологічне тестування плазми крові тварин проводили за методом Yu.I.Ivanov (1980). Продукцію НУГ стимулювали збільшенням об'єму позаклітинної рідини шляхом введення в хвостову вену щурів 0,9% розчину NaCl в об'ємі 3% від маси тіла (А.В.Михальский, 1987; А.Olivera et al., 1988).

Для дослідження об'єму загальної позаклітинної рідини використовували натрію тiocіанат (роданат), визначення внутрішньосудинного простору проводили за синім Еванса (Т-1824) (Е.Б.Берхин, Ю.И.Иванов, 1972). Об'єм інтерстиціального простору знаходили за різницею між величиною загального

позаклітинного простору і кількістю внутрішньосудинної рідини.

Дослідження загальної водитіла проводили методом висушування (Е.Б.Берхин, Ю.И.Иванов, 1972). Віднявши від загальної рідини об'єм позаклітинної вираховували об'єм внутрішньоклітинного простору. Одержані величини виражали в абсолютних числах (мл) і у відсотках до маси тіла тварин.

Згідно даних ТФС-42У-39-94 було проведено дослідження розподілу препарату в тканинах нирок (кірковий, мозковий шар, сосочок), серця, печінки, мозку,

легенів, селезінки, скелетного м'язу, тонкої, товстої кишок та шлунку.

Тканинний фібриноліз оцінювали за методом лізису азофібрину (Б.М.Боднар та ін., 2000) з оцінкою сумарної, ферментативної та неферментативної фібринолітичної активності. Необмежений протеоліз оцінювали за лізісом азоальбуміну, азоказеїну та азоколу (В.П.Пішак та ін., 2002).

Весь цифровий матеріал оброблено методами параметричної статистики, включаючи кореляційний та регресійний аналізи за допомогою програм "Statgraphics" та "Excel 7.0".

**Результати та їх обговорення.** Одноразове введення тіотриазоліну за умов спонтанного добового діурезу не викликає помітних змін показників діяльності нирок. Питна збудливість, добове сечовиділення, розраховані показники відносного діурезу (відношення добового діурезу до кількості спожитої води) істотно не змінювалися. Екскреція іонів натрію та калію залишалася практично на рівні контрольних значень, спостерігалася лише тенденція до зростання екскреції креатиніну.

На фоні багаторазового (7 днів) введення тіотриазоліну відмічено збільшення на 26 % добового діурезу та на 19 % відносного діурезу. Підвищення діурезу відбувалося за рахунок збільшення швидкості клубочкової фільтрації, про що свідчило зростання в 1,3 раза екскреції креатиніну. Діуретичному ефекту, ймовірно, могло сприяти додаткове утворення ендо-генної води завдяки гіполіпідемічному ефекту препарату (И.М.Белай, 1998) та зменшення гідрофільності тканин. Екскреція іонів натрію збільшувалася в 1,5 раза, калійурез зростав в 1,3 раза проти контролю. Екскреція основних електролітів стійко зростала з 4-ої доби введення. Основні параметри функціонального стану нирок нормалізувалися через добу після відміни препарату, що свідчить про відсутність кумулятивної дії у тіотриазоліну.

За умов гіпергідратації (введення в шлунок водогінної

води в об'ємі 5% від маси тіла) одноразове введення тіотриазоліну, як і при спонтанному діурезі, істотно не змінювало показники функції нирок. Однак, як свідчать дані, наведені в табл. 1, багаторазове (7 днів) введення тіотриазоліну сприяло зростанню в 1,3 раза ( $p < 0,01$ ) діурезу переважно за рахунок збільшення швидкості клу-бочкової фільтрації – в 1,8 раза ( $p < 0,01$ ) проти контролю. Поряд з цим збільшувалися показники реабсорбції води. Концентрація іонів калію в сечі зроста-ла в 2 рази, показники його екскреції – в 2,7 раза ( $p < 0,01$ ). Натрійурез і кліренс іонів натрію збільшувався в 1,6 раза, кліренс вільної від іонів натрію води – в 1,3 раза. Зростання в 1,9 раза фільтраційного заряду іонів натрію супроводжу-валося адекватним підвищенням абсолютної реабсорбції даного електроліту у ниркових канальцях. Стандартизовані за об'ємом клубочкового фільтрату по-казники реабсорбції іонів натрію в проксимальному відділі канальців нефро-ну зростали, а в дистальному, навпаки, знижувалися. Зменшення дистального транспорту могло бути обумовлено як пригніченням натрійзатримувальної дії мінералокортикоїдів, так і активацією натрійуретичних пептидів за умов гіпер-гідратації організму. При цьому збільшувалося виділення нирками кислот, що титруються та активних іонів водню, підкислювалася сеча. Зниження в 3 рази ( $p < 0,01$ ) амонійного коефіцієнту свідчить про активацію ацидогенезу. Завдяки інтенсифікації процесів натрій-амінокислотного котранспорту вдвічі ( $p < 0,05$ ) знижувалась екскреція білка з сечею.

Аналіз інтегративної діяльності нирок за дії тіотриазоліну засвідчив чітку взаємодію різних відділів нефрону за механізмами клубочково-канальцевого, ка-нальцево-канальцевого балансів і тубуло-гломерулярного зворотнього зв'язку.

Тіотриазолін навіть за умов одноразового введення значно посилював кореляційні залежності, що

характеризують клубочково-канальцевий та канальцево-канальцевий баланси. Зауважимо, що при збереженні механізмів тубуло-гломерулярного зворотнього зв'язку, вцілому, тіотриазолін дещо змінював структуру механізмів його реалізації – при наявності кореляцій-них залежностей між швидкістю клубочкової фільтрації і проксимальним транспортом іонів натрію ( $r=0,990$ ;  $p<0,001$ ;  $n=10$ ) безпосередній зв'язок дистального транспорту іонів натрію та швидкості клубочкової фільтрації був відсутнім. Тобто, тіотриазолін володіє здатністю попереджувати над-мірну активацію механізмів тубуло-гломерулярного зворотнього зв'язку. Істотної перебудови механізмів ацидифікації сечі при цьому не відбувалося.

Таблиця 1 Вплив багаторазового (7 днів) введення тіотриазоліну на показники функції нирок у щурів за умов водного навантаження ( $\bar{x} \pm S_x$ )

Показники	Контроль (n = 7)	Дослід (n = 10)
Діурез, мл/2 год/100 г	3,54 ± 0,19	4,75 ± 0,15**
Екскреція іонів калію, мкмоль/2год/100 г	18,29 ± 1,61	49,14 ± 5,28**
Швидкість клубочкової фільтрації, мкл/хв/100 г	199,19 ± 26,82	366,48 ± 30,30**
Відносна реабсорбція води, %	84,13 ± 1,51	88,53 ± 0,93*
Екскреція білка, мг/100 мкл клубочкового фільтрату	0,048 ± 0,004	0,024 ± 0,006*
Екскреція іонів натрію, мкмоль/2 год/100 г	1,41 ± 0,12	2,25 ± 0,14**
Фільтраційний заряд іонів натрію, мкмоль/хв/100 г	24,83 ± 3,23	47,03 ± 3,79**
Абсолютна реабсорбція іонів натрію, мкмоль/хв/100 г	24,82 ± 3,23	47,01 ± 3,79**

Кліренс іонів натрію, мл/2 год/100 г	0,011 ± 0,001	0,018 ± 0,001**
Кліренс безнатрієвої води, мл/2 год/100 г	3,53 ± 0,19	4,74 ± 0,15**
Проксимальна реабсорбція іонів натрію, мкмоль/хв/100 мкл клубочкового фільтрату	10,52 ± 0,21	11,37 ± 0,15**
Дистальна реабсорбція іонів натрію, мкмоль/хв/100 мкл клубочкового фільтрату	1,98 ± 0,18	1,47 ± 0,13*
pH сечі, од.	6,39 ± 0,06	6,04 ± 0,05**
Амонійний коефіцієнт, од.	9,62 ± 1,09	3,16 ± 0,41**
Екскреція активних іонів водню, нмоль/2 год/100 г	1,55 ± 0,22	4,60 ± 0,56**
Екскреція кислот, що титруються, мкмоль/100 мкл клубочкового фільтрату	33,58 ± 4,10	77,15 ± 12,80**
Екскреція аміаку, мкмоль/100 мкл клубочкового фільтрату	302,50 ± 28,82	209,07 ± 18,48*

Примітка: достовірні зміни порівняно з контролем: \* -  $p < 0,05$ ; \*\* -  $p < 0,01$ .

pH сечі мав високої сили зворотню кореляційну залежність від екскреції активних іонів водню ( $r = -0,907$ ;  $p < 0,001$ ;  $n = 10$ ) за прямої кореляції екскреції титрованих кислот і аміаку ( $r = 0,822$ ;  $p < 0,01$ ;  $n = 10$ ). Це вказує на одночасну і взаємопов'язану активацію процесів ацидо-та амоніогенезу, що забезпечує високу інтенсивність видалення з організму нелетких кислот.

Багаторазове введення тіотриазоліну за умов водного навантаження супроводжувалося більш істотним посиленням кореляцій, що характеризують інтегративну діяльність

різних відділів нефрону. Про високу активність механізмів клубочково-канальцевого балансу свідчила низка позитивних ко-реляційних зв'язків між швидкістю клубочкової фільтрації та показниками транспорту іонів натрію в ниркових каналцях. В логічній послідовності їх можна викласти наступним чином: швидкість клубочкової фільтрації – фільт-раційний заряд іонів натрію ( $r=0,988$ ;  $p<0,001$ ;  $n=10$ ; рис. 1, а); швидкість клу-бочкової фільтрації - абсолютна реабсорбція іонів натрію ( $r=0,988$ ;  $p<0,001$ ;  $n=10$ ; рис.1, б); фільтраційний заряд іонів натрію – абсолютна реабсорбція іонів натрію ( $r=0,999$ ;  $p<0,001$ ;  $n=10$ ; рис. 1, в); фільтраційний заряд іонів на-трію – відносна реабсорбція іонів натрію ( $r=0,862$ ;  $p<0,01$ ;  $n=10$ ; рис. 1, г);

Рис. 1.

бочково-канальцевий баланс у щурів після багаторазового введення тіотриазоліну. а) вісь абсцис - ( $FFNa^+$ ) фільтраційний заряд іонів натрію (мкмоль/хв/100г), вісь ординат - (KF) клубочкова фільтрація (мкл/хв/100г); б) вісь абсцис – ( $RFNa^+$ ) аб-солютна реабсорбція іонів натрію (мкмоль/хв/100г), вісь ординат - (KF) клубочко-ва фільтрація (мкл/хв/100г); в) вісь абсцис - ( $FFNa^+$ ) фільтраційний заряд іонів на-трію (мкмоль/хв/100г), вісь ординат - ( $RFNa^+$ ) абсолютна реабсорбція іонів натрію (мкмоль/хв/100г); г) вісь абсцис – ( $RNa^+\%$ ) відносна реабсорбція іонів натрію (%), вісь ординат - ( $FFNa^+$ ) фільтраційний заряд іонів натрію (мкмоль/хв/100г). швидкість клубочкової фільтрації – відносна реабсорбція іонів натрію ( $r=0,847$ ;  $p<0,01$ ;  $n=10$ ); фільтраційний заряд іонів натрію – проксимальна ре-абсорбція іонів натрію ( $r=0,998$ ;  $p<0,001$ ;  $n=10$ ); швидкість клубочкової фільт-рації – проксимальна реабсорбція іонів натрію ( $r=0,995$ ;  $p<0,001$ ;  $n=10$ ).



Ця послідовність відображає біологічний сенс клубочково-канальцево-го балансу – при збільшенні фільтраційного завантаження нефронів іонами натрію зростає інтенсивність канальцевих процесів їх зворотнього транс-порту. Результатом реалізації цього механізму є збереження сталості концен-трації іонів натрію в позаклітинному секторі. Посилення при багаторазовому застосуванні тіотриазоліну кореляційних залежностей, які характеризують клубочково-канальцевий баланс є позитивним, оскільки енергоспоживання при цьому стає більш економним і дозволяє стабілізувати гомеостатичні параметри водно-сольового обміну за умов можливого енергодефіциту.

Другим позитивним моментом впливу тіотриазоліну на внутрішньонир-кову інтеграцію діяльності різних відділів нефрону було посилення кореляційних зв'язків, що характеризують канальцево-канальцевий баланс: стандартизований за об'ємом клубочкового фільтрату дистальний транспорт іонів натрію – проксимальна реабсорбція іонів натрію ( $r=-0,864$ ;  $p<0,01$ ;  $n=10$ ). За умов можливої патології, коли транспорт іонів натрію в проксимальних канальцях в більшості випадків знижується, тіотриазолін може сприяти активації механізмів дистальної реабсорбції, що значно збільшить компенсаторні резерви пошкодженої нирки і запобігатиме гіпонатріємії.

Реалізація механізму тубуло-гломерулярного зворотнього зв'язку проявля-лася від'ємними кореляціями дистального транспорту іонів натрію з швидкістю клубочкової фільтрації ( $r=-0,903$ ;  $p<0,001$ ;  $n=10$ ), дистального транспорту іонів натрію і фільтраційним зарядом цього катіону ( $r=-0,835$ ;  $p<0,01$ ;  $n=10$ ). На судинно-гломерулярному рівні спостерігалася чітка кореляційна залежність концентрації креатиніну в плазмі крові від швидкості клубочкової філь-трації ( $r=-0,906$ ;  $p<0,001$ ;  $n=10$ ), а значення рН сечі мало негативні кореляційні зв'язки з

екскрецією титрованих кислот ( $r=-0,857$ ;  $p<0,01$ ;  $n=10$ ), аміаку ( $r=-0,695$ ;  $p<0,05$ ;  $n=10$ ) та активних іонів водню ( $r=-0,955$ ;  $p<0,001$ ;  $n=10$ ). Останній факт вказує на те, що нирки функціонували в оптимальному режимі кислотовиділення: ацидифікацію сечі забезпечували як процеси прямого натрій-водневого антипорту, так і механізми ацидо-та амоніогенезу.

Діуретична (салуретична) дія тіотриазоліну обумовлена не тільки збільшенням швидкості клубочкової фільтрації, а й зменшенням реабсорбції іонів натрію в дистальному відділі нефрону, де, як відомо, відбувається гормональний контроль транспорту електролітів і води, в першу чергу з боку мінералокортикоїдів. Тому, щоб з'ясувати чи має місце в механізмі натрійуретичного ефекту тіотриазоліну його антагоністичний вплив на натрійзатримувальну дію мінералокортикоїдів та як буде впливати мінералокортикоїдний фон на ренальні ефекти тіотриазоліну були проведені дослідження щодо впливу препарату на функцію нирок у щурів за умов підвищеної та зниженої мінералокортикоїдної активності.

Одночасне застосування тіотриазоліну (7 днів) та ДОКСА впродовж останніх 4-х днів введення препарату значно зменшувало натрійзатримувальну дію ДОКСА, екскреція іонів натрію зростала в 1,5 раза порівняно з тваринами, яким вводили лише ДОКСА, однак вона була ще майже в 1,6 раза нижчою контрольних значень. Діурез при цьому зростав до рівня контрольних тварин. Екскреція іонів калію збільшувалася в 1,4 раза порівняно з дією ДОКСА та в 1,7 раза порівняно з контрольною групою тварин. В свою чергу, високий мінералокортикоїдний фон значно стримував натрійуретичну та, в меншій мірі, діуретичну та калійуретичну дію тіотриазоліну. Екскреція іонів натрію зменшувалася в 4,1 раза, іонів калію та води - в 1,4 і 1,3 раза відповідно порівняно з серією тварин, де вводили тільки тіотриазолін.

При низькій мінералокортикоїдній активності (введення конкурентно-го антагоніста альдостерону -верошпірону) тіотриазолін проявляв більш виразну салуретичну дію. Екскреція іонів натрію зростала в 4,5 раза проти дії тіотриазоліну і була в 11,6 раза вищою контрольних показників. Діурез при цьому істотно не змінювався, однак порівняно з контрольними тварина-ми був в 1,6 раза вищим. Екскреція іонів калію істотно не відрізнялася від контролю. За сумісної дії тіотриазоліну і верошпірону концентрація іонів натрію в сечі зростала в 2,5 раза порівняно з дією верошпірону і в 3,8 раза порівняно з дією тіотриазоліну. Екскреція іонів натрію більше як в 1,7 раза перевищувала сумарний показник натрійурезу обох препаратів. Поряд з підсиленням натрійуретичної дії тіотриазоліну верошпірон стримував його калійуретичний ефект при сумісному застосуванні цих препаратів.

Притаманна тіотриазоліну салуретична дія більш виразна за умов об'єм-ної стимуляції, коли внаслідок гіпергідратації збуджуються волюмо- (об'ємні) рецептори і в організмі збільшується рівень (активність) натрійуретичних пептидів. Для з'ясування можливої участі НУГ, одного з представників на-трійуретичних пептидів, у механізмі натрійуретичної дії тіотриазоліну про-ведено біологічне тестування плазми крові щурів на її натрійуретичну ак-тивність (НУА) після 7-денного введення препарату. Результати досліджень показали (табл. 2), що об'ємна стимуляція внутрішньовенним введенням 0,9% розчину натрію хлориду в об'ємі 3% від маси тіла у інтактних тварин збільшувала НУА плазми крові в 2,3 раза, що узгоджується з даними інших авторів (Ю.И.Иванов и др., 1990; G.Mcdowell et al., 1995). Після введення тіотриазоліну НУА плазми крові збільшувалася як у інтактних тварин, так і, в більшій мірі, після збільшення об'єму позаклітинної рідини. Так, тіотриазо-лін підвищував НУА плазми крові і активність в ній НУГ в середньому на 2,8 ум.од./мл, а після об'ємної

стимуляції -на 14,4 ум.од./мл у порівнянні

Таблиця 2 Натрійуретична активність плазми крові щурів після багаторазового введення тіотриазоліну (в ум.од./мл,  $\bar{x} \pm Sx$ ).

Умови досліджу	До збільшення позаклітинного простору	Після збільшення позаклітинного простору
Контроль (n=6)	4,31 $\pm$ 0,19	9,86 $\pm$ 0,69 p<0,05
Тіотриазолін (n=8)	7,10 $\pm$ 0,36 p1<0,05	18,75 $\pm$ 0,61 p<0,05 p1<0,05

Примітки: p -достовірність значень порівняно з вихідними даними (до збільшення по-заклітинного простору); p<sub>1</sub> - достовірність значень порівняно з контрольними даними.

з плазмою крові контрольних тварин, яким не збільшували об'єм позаклітинного простору. Якщо об'ємна стимуляція в інтактних тварин збільшувала натрійуретичну активність плазми крові приблизно вдвічі, то у щурів, які отримували тіотриазолін, вона зростала майже у 4 рази (p<0,05).

Отримані дані узгоджуються з динамікою змін ниркової екскреції іонів натрію у інтактних тварин і у тварин після об'ємної стимуляції (рис. 2). Якщо багаторазове введення тіотриазоліну тваринам без гіпергідратації збільшувало екскрецію іонів натрію в 1,6 раза то після збільшення об'єму позаклітинної рідини натрійурез зростав у 4,3 раза.

Для визначення можливої участі аргінін-NO-залежних механізмів регуляції діяльності нирок у реалізації ниркових ефектів тіотриазоліну тваринам вводили L-аргінін, який є біологічним субстратом (активатором) утворення NO. Сумісне застосування тіотриазоліну та L-аргініну при водному навантаженні помітно підвищувало діурез: об'єм кінцевої сечі зростав відносно та-

кого у щурів, які отримували лише L-аргінін на 14,3% і був на 26,5% вищим контрольних показників. Реабсорбція води не змінювалася, швидкість клубочкової фільтрації підвищувалася відносно контролю на 44,4%, однак не відрізнялася від такої у тварин, яким вводили L-аргінін. Це дозволяє припустити, що діуретичні ефекти тіотриазоліну не опосередковані аргінін-NO-залежними механізмами збільшення швидкості клубочкової фільтрації. Додаткове зрос-тання фільтраційного завантаження нефронів може бути обумовлено пригні-ченням утворення NO тіотриазоліном, що блокує стимулювальний ефект NO на синтез і секрецію реніну юктагломерулярними клітинами з відповідним зменшенням внутрішньониркової генерації ангіотензину II. Останній, як ві-домо, стимулює проксимальну реабсорбцію іонів натрію, що є одним із ме-ханізмів реалізації клубочково-каналцевого балансу (Ю.В.Наточин, 1993).

Тіотриазолін дещо змінював секторальний розподіл рідини в організ-мі. Так, після багаторазового введення спостерігалось зниження об'єму по-заклітинної рідини за рахунок зменшення майже в 1,2 раза ( $p < 0,05$ ) рівня води в інтерстиційному секторі. Об'єм загальної води, внутрішньосудинно-го простору, а також внутрішньоклітинної рідини істотно не змінювалися.

Курсове застосування тіотриазоліну зменшувало натрійдепонуючу функцію тканин, вміст іонів натрію в печінці, серці в розрахунку на 1 г су-хої тканини зменшувався відповідно в 1,4 і 1,2 раза. Вміст іонів калію в печінці і скелетному м'язі дещо збільшувався. У нирках відхилень вмісту електролітів не спостерігалось. Гідратація досліджуваних тканин (нирки, печінка, серце, скелетний м'яз) істотно не змінювалася, за винятком деяко-го зменшення вмісту води в печінці.

Згідно наших досліджень тіотриазолін в організмі розподіляється нерівно-мірно. Після одноразового введення щурам

препарат накопичувався переважно в нирках – 31, 4% від загального вмісту в усіх досліджуваних органах (мо-зок, серце, легені, скелетний м'яз, печінка, селезінка, нирки, шлунок, товста та тонка кишки). Спостерігався певний градієнт його внутрішньониркового роз-поділу: сосочок>мозкова речовина>кіркова речовина. На нашу думку, такий розподіл препарату був наслідком концентраційної діяльності нирок і свідчить про відсутність, або низьку інтенсивність його реабсорбції вздовж нефрону. В значній кількості тіотриазолін накопичувався у товстій кишці (16,5%), серці (13,7%), селезінці (11,9%), найменше – у тонкій кишці і легенях (1-2%).

Після курсового (7 днів) застосування препарату розподіл його в ор-ганах був дещо іншим (рис. 3): переважна частина накопичувалася в ки-шечнику (товстій, тонкій кишці), скелетному м'язі, шлунку та печінці, що в цілому складало 86,1%. В нирках затримувалося 8,6% тіотриазоліну. Порівняно з одноразовим введенням, після курсового застосування значно знижувався вміст препарату в тканинах серця і селезінки, складаючи 4% і 2% відповідно. В легенях препарату практично не виявлено.

Відомо, що нирки мають особливе відношення до протеолізу, оскільки виконують не лише інкреторну функцію (протеолітичні ферменти: ренін, урокіназа, еритрогенін), але й забезпечують руйнування білкових молекул до амінокислот з наступною реабсорбцією останніх у проксимальному від-ділі нефрону. Встановлено, що протеолітична активність тканин нирок піс-ля одноразового застосування тіотриазоліну змінювалася по різному: в кір-ковій речовині лізис низькомолекулярних пептидів зменшувався в 1,8 раза ( $p<0,001$ ), в мозковій в 1,5 раза ( $p<0,001$ ) зростала колагеназна активність, у сосочку нирок інтенсивність протеолізу залишалася без змін. При цьому також збільшувався лізис високомолекулярних білків у

тканинах серця в 1,4 раза ( $p < 0,01$ ), печінки – в 1,3 раза ( $p < 0,01$ ). У печінці, крім того, підвищувалася в 1,5 раза ( $p < 0,01$ ) протеолітична деградація низькомолекулярних протеїнів. За тривалої дії тіотриазоліну, коли відсоток його накопичення в нирках значно зменшувався (рис. 3), зміни протеолітичної активності мали дещо інший характер: у сосочку нирок лізис азоальбуміну збільшувався в 2,1 раза ( $p < 0,01$ ), азоказеїну – в 1,8 раза ( $p < 0,05$ ), колагенолітична активність перевищувала таку у контрольних тварин майже в 3 рази ( $p < 0,01$ ). У кірковій речовині достовірно (майже в 1,2 раза) зростає лізис азоальбуміну та азоколу. Змін протеолітичної активності у мозковій речовині нирок не спостерігали. Вважаємо, що інтенсифікація протеолітичного розпаду низько-і високомолекулярних білків у кірковій речовині нирок може бути наслідком збільшення кіркового кровотоку, а посилення протеолізу в ділянці сосочка – результатом концентрування первинної сечі, яка містить протеолітичні ензими, що профільтрувалися. Курсове застосування препарату істотно підвищувало інтенсивність протеолітичної деградації колагену та низькомолекулярних білків у тканинах серця та печінки.

З функціональною активністю нирок тісно пов'язана і фібринолітична система організму. У нирках синтезується активатор плазміногену – урокіназа, у свою чергу, від агрегатного стану крові, залежать процеси утворення сечі та трофіка нирок. Одноразове і, в більшій мірі, курсове застосування тіотриазоліну збільшувало в тканинах нирок, найбільш істотно в сосочку, неферментативний та високоефективний ферментативний лізис позасудинних відкладень фібрину (майже в 3 рази,  $p < 0,001$ ). Збільшення ензиматичного лізису фібрину і колагену в нирках під впливом тіотриазоліну покращує їх мікроциркуляцію і дозволяє застосовувати препарат у комплексному лікуванні передтромботичних і тромботичних станів. Тіотриазолін збільшував також сумарну фібринолітичну активність в

тканинах серця та печінки. За умов курсового застосування у печінці переважно активувався ферментативний фібриноліз (зріс в 1,7 раза,  $p < 0,05$ ).

Таким чином, результати проведених досліджень засвідчили, що тіотриа-золін здатний змінювати функцію нирок – проявляти м'яку сечогінну дію, збільшуючи екскрецію іонів натрію, калію, активних іонів водню та титрова-них кислот. Ренальні ефекти препарату залежать від тривалості введення, гід-ратації організму, нейро-гуморальних механізмів регуляції водно-сольового обміну. Отримані дані збагачують фармакологічну характеристику тіотриазо-ліну щодо впливу на водно-сольовий обмін та функцію нирок і слугують екс-периментальним обґрунтуванням апробації його в умовах клініки як засобу з проти набряковою, салуретичною, кислотовидільною, фібринолітичною дією.

## ВИСНОВКИ

У дисертації наведено теоретичне узагальнення та нове вирішення нау-кової задачі, яка полягає уз'ясуванні механізмів впливу тіотриазоліну на функ-цію нирок та показники водно-сольового гомеостазу з метою експеримен-тального обґрунтування застосування при затримці води і солей в організмі.

1. 1. Тіотриазолін (100 мг/кг) за умов тривалого (7 днів) введення щу-рам (per os) викликає помірний діуретичний і салуретичний ефекти. Спонтанний діурез зростає в 1,3 раза ( $p < 0,05$ ), натрійурез – в 1,5 раза ( $p < 0,01$ ), екскреція іонів калію – в 1,3 раза ( $p < 0,05$ ) при збільшенні швид-кості клубочкової ультрафільтрації. Одноразове введення препарату істотно не впливає на іонорегулювальну та екскреторну функції нирок.

.2. При гіпергідратації організму тіотриазолін проявляє більш виразну калійуретичну дію. Екскреція іонів натрію збільшується в 1,6 раза ( $p < 0,01$ ), калійурез – в 2,7 раза



( $p < 0,01$ ), діурез – в 1,3 раза ( $p < 0,01$ ).

1. 3. На рівні нирок тіотриазолін підсилює кореляційно-регресійні зв'язки, які характеризують інтеграцію діяльності різних відділів нефрону. Активуються механізми гломерулярно-тубулярного, каналцево-каналцевого балансів і тубуло-гломерулярного зворотнього зв'язку.

2. 4. Ренальні ефекти тіотриазоліну зростають за умов зниженої міне-ралокортикоїдної активності: натрійурез збільшується в 11,3 раза ( $p < 0,001$ ), діурез – в 1,6 раза ( $p < 0,01$ ). Сумісне застосування тіотриазоліну (100 мг/кг) і антиальдостеронового препарату верошпірону (20 мг/кг) в 2,8 раза ( $p < 0,001$ ) підсилює натрійуретичну дію верошпірону і в 1,8 раза ( $p < 0,01$ ) стримує калійуретичну дію тіотриазоліну.

3. 5. Тіотриазолін активує волюморегулювальну функцію нирок, збільшує натрійуретичну активність плазми крові (в 4,3 раза,  $p < 0,05$ ) і синтез (активацію) натрійуретичного гормону, гальмує NO-опосередковану активність ренін-ангіотензинової системи. Препарат в 1,2 раза ( $p < 0,05$ ) зменшує об'єм інтерстиційної рідини при відносній сталості внутрішньосудинного і внутрішньоклітинного секторів без істотних змін вмісту іонів натрію та калію в досліджуваних тканинах (нирки, серце, печінка, скелетний м'яз).

4. 6. Фармакокінетичний розподіл тіотриазоліну в організмі залежить від частоти введення препарату і особливостей тканин. Після одноразового введення найбільший вміст тіотриазоліну спостерігається в нирках – 31,4% від загального вмісту у досліджуваних органах, далі – в товстій кишці (16,5%), серці (13,7%), селезінці (11,9%), скелетному м'язі (8,8%). Після курсового (7 днів) застосування – в кишечнику (тонка, товста кишка) > скелетному м'язі > шлунку > печінці > нирках.

5. 7. Тіотриазолін підвищує протеолітичну, зокрема, колагенолітичну активність у тканинах нирок (у сосочку – в

2,8 раза,  $p < 0,01$ ), серці (в 1,2 раза,  $p < 0,01$ ), печінці (в 1,3 раза,  $p < 0,05$ ). У цих органах зростає також ферментативний і неферментативний фібриноліз.

## **ПЕРЕЛІК РОБІТ, ОПУБЛІКОВАНИХ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ**

1. 1. Геруш О.В., Косуба Р.Б. До механізму натрійуретичної дії тіотриазолі-ну // Фармакологічний вісник.-1998.-№ 3.-С.57-59. (дисертантом вико-нані експериментальні дослідження, обробка і аналіз матеріалу, оформ-лення статті).
2. 2. Геруш О.В., Косуба Р.Б. Вплив тіотриазоліну на екскреторну функцію нирок у щурів // Ліки.-1998.-№ 5.-С.93-95. (дисертантом виконані ек-спериментальні дослідження, обробка і аналіз матеріалу, підготовка статті до друку).
3. 3. Геруш О.В. Вплив одноразового введення тіотриазоліну на функцію ни-рок у щурів // Зб. наук. статей “Актуальні питання фармацевтичної та медичної науки і практики”.-Запоріжжя.-1998.-Т. II, Вип.2.-С.28-31.
  
1. 4. Геруш О.В., Косуба Р.Б. Вплив тіотриазоліну на екскрецію елект-ролітів і води нирками при різній мінералокортикоїдній активності у щурів // Буковинський медичний вісник.-1998.-№3-4.-С.80-84. (дисер-тантом виконані експериментальні дослідження, інтерпретація даних, підготовка матеріалів до друку).
2. 5. Геруш О.В., Косуба Р.Б. Вплив тіотриазоліну на тканинну протеолі-тичну активність і деякі параметри його фармакокінетики у щурів // Ліки.-1999.-№ 3-4.-С.103-106. (дисертантом виконані експерименталь-ні дослідження, обробка і аналіз матеріалу, оформлення статті).
3. 6. Геруш О.В. Фібринолітична та протеолітична активність тканин піс-ля курсового застосування тіотриазоліну та деякі параметри його фармакокінетики //

Вісник фармації.-2003.-№1 (33).-С.63-66.

4. 7. Геруш О.В., Косуба Р.Б., Геруш І.В. Вплив тіотриазоліну на інтеграцію діяльності структур нефрону // Зб. наук. статей “Актуальні питання фармацевтичної та медичної науки і практики”.-Запоріжжя.-2003.-Вип. X.-С.164-170. (дисертантом виконані експериментальні дослідження, обробка і аналіз матеріалу, підготовка статті до друку).
5. 8. Геруш О.В., Косуба Р.Б. Вплив тіотриазоліну на сечогінний ефект ве-рошпірону // Матер. II Укр. наук. конф. з міжнар. участю “Актуальні проблеми клінічної фармакології”.-Вінниця, 1998.-С.122.
6. 9. Косуба Р.Б., Кишкан І.Г., Геруш О.В. Участь натрійуретичного гормону в механізмі діуретичної дії лікарських засобів, які покращують мікроциркуляцію // Матер. наук.-практ. конф. “Актуальні питання ендокринології та імунології”.-Чернівці, 1998.-С.17-18.
7. 10. Геруш О.В., Косуба Р.Б. Зміни показників функції нирок та водно-сольового обміну у щурів на фоні введення тіотриазоліну // Матер. V Нац. з’їзду фармацевтів України “Досягнення сучасної фармації та перспективи її розвитку у новому тисячолітті”.-Харків, 1999.-С.562-563.
8. 11. Геруш О.В., Косуба Р.Б. Вплив одноразового введення тіотриазоліну на тканинну фібринолітичну активність у щурів // Матер. міжнар. симпозіуму “Актуальні питання медичної допомоги населенню”.-Чернівці, 2000.-С.176-178.
9. 12. Геруш О.В. Функціональний стан нирок за умов підвищеного рівня ок-сиду азоту в організмі і введення тіотриазоліну // Матер. наук.-практ. конф., присвяченої 10-річчю Чернівецького обласного мед. діагностичного центру “Актуальні питання клініко-лабораторної діагностики захворювань людини”.-Чернівці, 2001.-С.41-42.
- .13. Геруш О.В. Розподіл тіотриазоліну у тканинах організму щурів // Тез. доп. II Нац. з’їзду фармакологів України

“Фармакологія 2001-крок у майбутнє”.-Дніпропетровськ, 2001.-С.53-54.

1. 14. Геруш О.В., Кишкан І.Г., Куковська І.Л. Фібринолітична активність за-собів, які впливають на функціональну діяльність нирок // Тез. доп. II Нац. з'їзду фармакологів України “Фармакологія 2001-крок у майбутнє”.-Дніпропетровськ, 2001.-С.54.
2. 15. Геруш О.В. До фармакології тіотриазоліну // Українські медичні вісті. Матер. VI з'їзду Всеукр. лікарського товариства.-Чернівці.-2001.-Том.4, число 1 (62).- С.30.
3. 16. Деклараційний пат. 62843 А Україна, МКВ А 61 К31/00. Спосіб лікуван-ня набрякового синдрому: Деклараційний пат. 62843 А Україна, МКВ А 61 К 31/00/ О.В.Геруш, Р.Б.Косуба, І.В.Геруш (Україна).-№2003076731; Заявл. 17.07.03; Опубл. 15.12.03; Бюл. № 12.-3 с. (дисертантом прове-дено патентний пошук, обробка і аналіз матеріалу, оформлення і під-готовка матеріалів до друку).
4. 17. Екскреторна функція нирок під впливом лікарських засобів, які за-стосовують в кардіологічній практиці / Косуба Р.Б., Кишкан І.Г., Куковська І.Л., Геруш О.В., Філіпцев Н.Д., Кучер В.І., Петрюк А.Є. // Матер. II Укр. наук. конф. з міжнар. участю “Актуальні проблеми клінічної фармакології”.-Вінниця, 1998.-С.141.
5. 18. Ренальні ефекти тіотриазоліну: Методичні рекомендації / Геруш О.В., Косуба Р.Б., Пінячко О.Р., Гордієнко В.В., Геруш І.В. – К., 2003.-20 с. (дисертантом проведено патентно-інформаційний пошук, виконано частину експериментальних досліджень, обробку і аналіз матеріалу, оформлення і підготовку методичних рекомендацій до друку).

#### **АНОТАЦІЯ Геруш О.**

**В. Вплив тіотриазоліну на показники функції нирок та водно-сольового обміну. –**

## **Рукопис.**

Дисертація на здобуття наукового ступеня кандидата фармацевтичних наук за спеціальністю 14.03.05 - фармакологія – Національний фармацевтичний університет, МОЗ України, Харків, 2004.

Дисертація присвячена з'ясуванню механізмів впливу тіотриазоліну на стан іоно-волюмо-кислоторегулювальних функцій нирок та основні параметри водно-електролітного обміну. Дослідження проведено на щурах за різної гідратації організму, тривалості введення препарату, стану нейрогуморальних механізмів регуляції водно-сольового гомеостазу.

Доведено, що тіотриазолін проявляє м'яку сечогінну дію, збільшує екскрецію іонів натрію, калію, активних іонів водню, титрованих кислот завдяки зростанню швидкості клубочкової фільтрації, зменшенню процесів реабсорбції в ниркових канальцях при активації внефроні механізмів гломеруло-тубулярного, канальцево-канальцевого балансу і тубуло-гломерулярного зворотнього зв'язку. Ренальні ефекти тіотриазоліну більш виразні при курсовому застосуванні, збільшенні рідини організму, атакою зниження мінералокортикоїдної активності, збільшенні NO (II) в організмі. Тіотриазолін активує волюморегулювальну функцію нирок, збільшує натрійуретичну активність плазми крові і синтез (активацію) натрійуретичного гормону. Препарат зменшує об'єм позаклітинної (інтерстиційної) рідини, істотно не впливає на вміст води, іонів натрію і калію в тканинах. Підвищується протеолітична (колагенолітична) та фібринолітична активність тканин нирок, серця, печінки. Накопичення і розподіл тіотриазоліну в тканинах залежить від тривалості його застосування.

Отримані дані збагачують фармакодинаміку тіотриазоліну, зокрема, його вплив на водно-сольовий обмін та функцію нирок і слугують експериментальним

обгрунтуванням його клінічної апробації як засобу з протинабряковою, салуретичною, фібринолітичною дією.

Ключові слова: тіотриазолін, нирки, функція, діуретичний ефект, водно-сольовий гомеостаз.

## **АННОТАЦІЯ Геруш О.**

### **В. Влияние титотриазолина на показатели функции по-чек и водно-солевого обмена.- Рукопись.**

Диссертация на соискание ученой степени кандидата фармацевти-ческих наук по специальности 14.03.05 – фармакология – Национальный фармацевтический университет, МЗ Украины, Харьков, 2004.

Диссертация посвящена изучению механизмов влияния титотриазо-лина на водо-, ионо-, кислотовыделительную функции почек, основные параметры водно-солевого обмена, состояние тканевого фибринолиза и протеолиза с анализом фармакокинетического распределения препарата в тканях. Исследование проведено на крысах в условиях спонтанного ди-уреза, гипергидратации организма (введение в желудок в объеме 3-5% от массы тела водопроводной воды, 0,45% раствора NaCl; внутривенное вве-дение 0,9% раствора NaCl), при однократном и курсовом (7 дней) введении титотриазолина, разном состоянии нейро-гуморальных систем регуляции водно-солевого гомеостаза (натрийзадерживающих, натрийуретических).

Установлено, что титотриазолин (100 мг/кг) проявляет умеренное мочегонное действие, увеличивает экскрецию ионов натрия, калия, актив-ных ионов водорода и титруемых кислот. Увеличение диуреза и салуреза обусловлено как усилением процессов клубочковой ультрафильтрации, так и уменьшением канальцевой реабсорбции.

Исследования, проведенные в условиях спонтанного диуреза, показали, чтоприкурсовомиспользованиититотриазолиндостоверноувел

ичивает диурез и экскрецию основных электролитов с 4-ых суток введения без существенных изменений питьевой возбудимости. Основные параметры функционального состояния почек нормализуются через сутки после отмены препарата.

На уровне почек тиотриазолин усиливает корреляционно-регрессионные связи, которые характеризуют интеграцию деятельности разных отделов нефрона (активируются механизмы клубочково-канальцевого, канальцево-канальцевого балансов и тубуло-гломерулярной обратной связи).

Ренальные эффекты тиотриазолина более существенны при курсовом использовании препарата, в условиях гипергидратации организма, уменьшении минералокортикоидной активности (введение верошпирона 20 мг/кг), увеличении оксида азота II (введение L-аргинина 100 мг/кг). Длительное (7 дней) введение тиотриазолина на фоне гипергидратации увеличивает диурез в 1,3 раза, экскрецию ионов натрия – в 1,6 раза, ионов калия – в 2,7 раза. Совместное применение тиотриазолина и антиальдостеронового препарата верошпирона значительно усиливает натрийуретическое действие верошпирона, одновременно уменьшается калийуретическое действие тиотриазолина.

Тиотриазолин активирует волюморегулирующую функцию почек, увеличивает натрийуретическую активность плазмы крови (в 4,3 раза) и синтез (активацию) натрийуретического гормона, тормозит NO-опосредованную активность ренин-ангиотензиновой системы.

Тиотриазолин усиливает протеолитическую (колагенолитическую) и фибринолитическую активность тканей почек, сердца и печени. При курсовом применении препарата в печени значительно активируется ферментативный фибринолиз.

Установлено, что особенности фармакокинетического распределения тиотриазолина в тканях и органах зависит от

длительности применения препарата и особенностей тканей: после однократного введения наибольшее содержание препарата отмечено в почках (сосочек) > толстой кишке > сердце > селезенке > скелетной мышце; при курсовом введении – в кишечнике (тонкая, толстая кишка) > скелетной мышце > желудке > печени > почках.

Тиотриазолин влияет на секторальное распределение жидкости в организме: уменьшается объем внеклеточного (интерстициального) пространства, без существенных изменений внутриклеточного и внутрисосудистого секторов. Препарат уменьшает депонирование ионов натрия в тканях сердца, ионов натрия и воды в печени, существенно не влияя на содержание ионов натрия, калия и воды в почках.

Полученные данные обогащают фармакодинамику тиотриазолина относительно влияния на водно-солевой обмен и функцию почек и служат экспериментальным обоснованием для его использования в качестве противоотечного, салуретического, фибринолитического средства.

Ключевые слова: тиотриазолин, почки, функция, диуретический эффект, водно-солевой гомеостаз.

#### **ANNOTATION**

Gerush O.V. Thiotriazolin effect on the indexes of the renal function and water-salt metabolism. – Manuscript.

Thesis to obtain a scientific degree of Candidate of Pharmaceutical Sciences. Speciality 14.03.05 – Pharmacology – National University of Pharmacy, Ministry of Public Health of Ukraine, Kharkiv, 2004.

Thesis deals with the investigation of the mechanisms of thiotriazolin effect upon iono-, volume-, acid-regulation renal functions and the key parameters of water-salt metabolism. The research has been performed on rats with various body hydration, duration of the preparation administration, state of neurohumoral mechanisms of water-salt homeostasis regulation.

Thiotriazolin has been proved to reveal soft diuretic action,



increase the excretion of sodium and potassium ions, hydrogen active ions, titrated acids due to the growth of glomerular filtration speed, reduction of the reabsorbing processes in the renal canaliculi with the activation of mechanisms of the glomerular-tubular, canalicular- canalicular balances and tubular-glomerular reverse connection in the nephron. Renal thiothiazolin effects are more expressed with a course administration, enlarging liquid in the body as well as lowering mineralocorticoid activity, increasing NO (II) in the organism. Thiothiazolin activates volume-regulating renal function, intensifies sodium-uretic activity of the blood plasma and synthesis (activation) of the sodium-uretic hormone. The preparation reduces the volume of extracellular (interstitial) fluid, does not produce substantial influence on the content of water, sodium and potassium ions in the tissues. Proteolytic (collagenolytic) and fibrinolytic activity of the kidney, heart and liver tissues increases. Accumulation and distribution of thiothiazolin in the tissues depend on the duration of its use.

The obtained data enrich thiothiazolin dynamics concerning its influence on the water-salt metabolism and renal function, and serve as an experimental basis of its use as a diuretic, saluretic, fibrinolytic means.

Key words: thiothiazolin, kidneys, function, diuretic effect, water-salt homeostasis.