



Ж.М. Гаїна, Р.Б. Косуба

## ЕКСКРЕТОРНА ФУНКЦІЯ НИРОК У ЩУРІВ ПРИ ПОЄДНАНОМУ ЗАСТОСУВАННІ МІЛДРОНАТУ З ТІОТРИАЗОЛІНОМ

Буковинський державний медичний університет, м. Чернівці

**Ключові слова:** мілдронат, тіотриазолін, функція нирок.

**Ключевые слова:** милдронат, тиотриазолин, функция почек.

**Key words:** mildronate, thiotriazolin, renal function.

В експериментах на статевозрілих щурах-самцях досліджено екскреторну функцію нирок за сумісного застосування мілдронату й тіотриазоліну, в порівнянні з дією окремих препаратів. Встановлено, що поєднане тривале (7 діб) введення тваринам мілдронату й тіотриазоліну на фоні водного навантаження суттєво не змінює основні показники екскреторної функції нирок. Тіотриазолін стримує збільшену за дії мілдронату екскрецію іонів калію, натрію, швидкість клубочкової фільтрації, активує кислотовидільну функцію нирок.

В експериментах на половозрелих крысах-самцах исследовали экскреторную функцию почек при совместном применении милдроната и тиотриазолина, сравнительно с действием отдельных препаратов. Установлено, что совместное долговременное (7 суток) введение животным милдроната и тиотриазолина на фоне водной нагрузки существенно не влияет на основные показатели экскреторной функции почек. Тиотриазолин сдерживает увеличенную под влиянием милдроната экскрецию ионов калия, натрия, скорость клубочковой фильтрации, активизирует кислотовыделительную функцию почек.

An excretory renal function has been studied in experiments on puberal male rats by means of a combined usage of mildronate and thiotriazolin in comparison with the effect of certain preparations. Combined long-term (for 7 days) injections of mildronate and thiotriazolin against the background of water load did not change the main indexes of renal excretory function. Thiotriazolin suppresses increased by mildronate excretion of potassium and sodium ions, the rate of glomerular filtration and activates acid-excretory function of kidneys.

Варсеналі фармакотерапії хворих засоби метаболічної терапії посідають чільне місце, оскільки їх дія спрямована на відновлення порушених біохімічних процесів в організмі й пов'язаних з ними діяльності органів і систем [2,8,13]. До препаратів метаболічної терапії, зокрема, належить модулятор ліпідного обміну мілдронат й антиоксидантний засіб тіотриазолін, які широко використовують у комплексній терапії хронічної серцевої недостатності [4,6,10]. Мілдронат, будучи структурним аналогом карнітину, покращує метаболічні процеси в клітинах, а за умов кисневої недостатності знижує швидкість окислення жирних кислот і зменшує чутливість тканин до гіпоксії [16]. Тіотриазолін – високоефективний лікарський засіб політропного спектру дії з мембраностабілізуючими, антиоксидантними, протиішемічними, кардіопротекторними властивостями [9].

Зважаючи на те, що хронічна серцева недостатність нерідко ускладнюється порушеннями водно-сольового гомеостазу [1,7], що призводить до затримки води й солей в організмі й появи набряків, практичний інтерес представляє вивчення впливу мілдронату й тіотриазоліну на функцію нирок, оскільки в клінічній практиці ці препарати нерідко призначають разом.

Якщо інформація про вплив тіотриазоліну на функцію нирок і водно-сольовий обмін у спеціальній літературі наявна [12,14], то вплив мілдронату на функцію нирок, зокрема, при збільшенні рідини в організмі й сумісного застосування з іншими препаратами, потребує вивчення.

### МЕТА РОБОТИ

Вивчити функціональний стан нирок при тривалому поєднаному застосуванні мілдронату з тіотриазоліном.

### МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

Дослідження проведено на статевозрілих нелінійних щурах-самцях, яким упродовж 7 днів внутрішньоочеревинно вводили мілдронат («Grindex», Латвія) в дозі 50 мг/кг і тіотриазолін в дозі 100 мг/кг (АТ «Галичфарм», корпорація «Артеріум»). Проведено 4 серії дослідів (1 – контрольні тварини, 2 – введення мілдронату, 3 – тіотриазоліну, 4 – поєднане введення мілдронату й тіотриазоліну). Результати 4-ої серії порівнювали з контролем і дією окремих препаратів. Функцію нирок досліджували на фоні водного діурезу, для чого через 30 хв після останнього введення препаратів тваринам вводили всередину через зонд водогінну воду кімнатної температури в об'ємі 5% від маси тіла [11]. Після цього тварин на 2 год розміщували в індивідуальні клітки для збору сечі. Евтаназію тварин здійснювали шляхом декапітації під легкою ефірною анестезією. Концентрацію іонів натрію та калію в сечі й плазмі крові визначали методом фотометрії полум'я на фотометрі ФПЛ-1. Концентрацію креатиніну в плазмі крові – за методом Поппера в модифікації А.К. Мерзона, в сечі – за методикою Фоліна, концентрацію білка в сечі – фотокolorиметрично, за реакцією з сульфосаліциловою кислотою. Визначення рН здійснювали на мікробіоаналізаторі «Redelkys» (Угорщина), концентрацію кислот і аміаку в сечі – методом титрування.

Стандартизації показників функції нирок досягали розрахунком їх на 100 г маси тіла тварин і на 100 мкл клубочкового фільтрату [15]. Утримання й евтаназію тварин здійснювали у відповідності до законодавства України, згідно методичних рекомендацій [5] і правил Європейської Конвенції щодо захисту тварин (Страсбург, 1986).

Вплив тривалого (7 днів) поєднаного застосування мілдронату й тіотриазоліну на екскреторну функцію нирок у щурів ( $x \pm Sx$ )

Показник	Контроль n= 6	Мілдронат n= 6	Тіотриазолін n= 6	Мілдронат + тіотриазолін n= 6
Діурез, мл/2 год	3,39±0,319	4,01±0,219	3,78±0,124	4,17±0,269
Екскреція іонів калію з сечею, мкмоль/2 год	17,98±1,702	23,39±1,694 p<0,05	18,90±1,046 p1<0,05	17,90±1,199 p1<0,05
Концентрація іонів калію в плазмі крові, ммоль/л	4,96±0,229	5,08±0,18	5±0,125	4,58±0,097 p1<0,05 p2<0,05
Швидкість клубочкової фільтрації, мкл/хв	345,95±29,292	474,49±43,05 p<0,05	383,91±13,669 p1<0,05	346,60±17,665 p1<0,05
Концентрація креатиніну в плазмі крові, мкмоль/л	63,17±2,417	63,33±2,333	63,50±2,25	59,00±1,5
Відносна реабсорбція води, %	91,67±0,88	92,72±0,58	91,66±0,529	89,93±0,484 p1<0,01 p2<0,05
Концентрація білка в сечі, г/л	0,007±0,001	0,003±0,0004 p<0,05	0,003±0,0006 p<0,05	0,003±0,0005 p<0,05
Екскреція білка, мг/100 мкл клубочкового фільтрату	0,007±0,001	0,003±0,0002 p<0,05	0,003±0,0007 p<0,05	0,003±0,0006 p<0,05

Примітки: p – ступінь вірогідності, порівняно з контролем, p1 – ступінь вірогідності, порівняно з дією мілдронату, p2 – ступінь вірогідності, порівняно з дією тіотриазоліну.

Статистичну обробку отриманих даних проводили ПЕВМ «Pentium-IV» «Microsoft Excel-2003», «Statgraphiks» (США) і параметричними методами статистики з визначенням t-критерія Стюдента.

#### РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Наведені в *табл. 1* результати засвідчують, що вірогідних змін у сечовиділенні тварин як за дії окремо мілдронату, тіотриазоліну, так і їх поєднання, не відбулося, хоча й спостерігалась тенденція до збільшення діурезу.

Аналізуючи процеси секреції та виділення іонів калію з сечею, помітно, що під впливом мілдронату на 30% ( $p<0,05$ ) збільшився калійурез, проте при сумісному його застосуванні з тіотриазоліном екскреція іонів калію зменшилася до рівня показників контрольних тварин при незначному падінні концентрації в плазмі крові, порівняно з дією окремих препаратів (*табл. 1*). Завдяки мілдронату в 1,4 рази ( $p<0,05$ ) зросла швидкість клубочкової фільтрації, в той час, як при сумісному застосуванні з тіотриазоліном вона знизилась і не відрізнялась від показників контрольних тварин. Під впливом окремих препаратів і їх комбінації в 2,3 рази ( $p<0,05$ ) зменшилася екскреція білка з сечею.

Заслугують на увагу зміни ниркового транспорту іонів натрію (*табл. 2*) як одного з основних показників іонорегулюючої функції нирок. Після курсового введення тваринам мілдронату концентрація цього осмотично активного іону в сечі зросла в 1,4 рази ( $p<0,01$ ), що призвело до збільшення його екскреції в 1,6 рази ( $p<0,001$ ).

Під впливом тіотриазоліну натрійурез також зріс (в 1,3 рази,  $p<0,01$ ), однак при сумісному застосуванні цих препаратів сумації ефекту не відбулося, навпаки, екскреція іонів натрію зменшилася, порівняно з дією окремих препаратів, і за рівнем не відрізнялась від показників контрольних тварин. Істотних змін не відбулося і в процесах транспорту іонів натрію в різних відділах нефрону, за ви-

нятком того, що при сумісному застосуванні мілдронату з тіотриазоліном на 7,2% ( $p<0,05$ ) зменшився проксимальний і на 33% ( $p<0,01$ ) зріс транспорт іонів натрію в дистальному відділі нефрону, порівняно з дією мілдронату (*табл. 2*).

Зазнала змін і кислотовидільна функція нирок. Під впливом тіотриазоліну в 2,2 рази ( $p<0,01$ ) зросла екскреція титрованих кислот (з  $22,3 \pm 3,38$  мкмоль/2 год у контролі до  $50,5 \pm 7,07$  мкмоль/2 год у досліді) і в 1,4 рази ( $p<0,01$ ) зросла екскреція аміаку. Порівняно з контролем, у 1,6 рази ( $p<0,05$ ) зменшився амонійний коефіцієнт. Збільшення екскреції титрованих кислот й аміаку за ізольованої дії тіотриазоліну прослідковується і при стандартизації показників відносно швидкості клубочкової фільтрації. Вірогідних змін показників кислотовидільної функції нирок за дії мілдронату не спостережено. При поєднаній дії препаратів перевага була на боці тіотриазоліну, що привело до зсуву рН  $7,2 \pm 0,16$  од. у контролі до  $6,8 \pm 0,05$  од. у досліді,  $p<0,05$ .

Отже, за умов курсового поєднаного застосування мілдронату й тіотриазоліну показники екскреторної функції нирок на фоні водного діурезу набули змін, в основі яких прослідковуються явища синергоантагонізму, що в цілому суттєво не позначилось на функціональному стані органів. Подібну тенденцію спостережено й при одноразовому введенні цих препаратів [3]. Тіотриазолін стримує збільшені за дії мілдронату екскрецію іонів натрію, калію та швидкість клубочкової фільтрації, активує кислотовидільну функцію нирок.

#### ВИСНОВКИ

Поєднане тривале (7 діб) введення тваринам мілдронату й тіотриазоліну суттєво не змінює основні показники екскреторної функції нирок на фоні водного навантаження.

Тіотриазолін стримує збільшені за дії мілдронату екскрецію іонів калію, натрію, швидкість клубочкової фільтрації та активує кислотовидільну функцію нирок.

Зважаючи на те, що мілдронат і тіотриазолін є пред-

Нирковий транспорт іонів натрію у шурів під впливом мілдронату, тіотриазоліну та їх поєднання (х±Sx)

Показник	Контроль n= 6	Мілдронат n= 6	Тіотриазолін n= 6	Мілдронат + тіотриазолін n= 6
Концентрація іонів натрію у сечі, ммоль/л	0,52±0,028	0,71±0,066 p<0,05	0,59±0,045	0,46±0,029 p1<0,01 p2<0,05
Екскреція іонів натрію з сечею, ммоль/2 год	1,71±0,105	2,82±0,161 p<0,001	2,21±0,104 p<0,01 p1<0,01	1,86±0,098 p1<0,001 p2<0,05
Фільтраційний заряд іонів натрію, ммоль/хв	45,21±3,433	64,79±7,150 p<0,05	50,19±2,375	44,94±2,791 p1<0,05
Екскреторна фракція іонів натрію, ммоль/хв	0,014±0,0008	0,023±0,001 p<0,001	0,018±0,0008 p<0,01 p1<0,01	0,015±0,0008 p1<0,001 p2<0,05
Концентрація іонів натрію в плазмі крові, ммоль/л	131,25±2,5	135,42±2,708	130,41±1,944	129,58±2,291
Na+/K+ коефіцієнт, од.	0,097±0,006	0,12±0,006 p<0,01	0,12±0,009 p<0,05	0,105±0,005
Проксимальний транспорт іонів натрію, ммоль/100 мкл клубочкового фільтрату	12,03±0,257	12,56±0,323	11,95±0,213	11,65±0,204 p1<0,05
Дистальний транспорт іонів натрію, ммоль/100 мкл клубочкового фільтрату	1,09±0,119	0,97±0,059	1,07±0,068	1,29±0,070 p1<0,01 p2<0,05

Примітки: p – ступінь вірогідності, порівняно з контролем, p1 – ступінь вірогідності, порівняно з дією мілдронату, p2 – ступінь вірогідності, порівняно з дією тіотриазоліну.

ставниками препаратів метаболічної терапії, для глибшого розуміння виявлених при їх сумісному застосуванні синергоантагоністичних впливів на екскреторну функцію нирок, доцільно провести подібні дослідження на біохімічному рівні.

#### ЛІТЕРАТУРА

1. Беловол А.Н. Роль вазопрессина в патогенезі серцевої недостатності / А.Н. Беловол, І.І. Князькова // Серце і судини. – 2009. – С. 87–92.
2. Волошин Н.А. Тіотриазолін, тиоцетам, тидарон в практиці врача / Н.А. Волошин, В.А. Визир, Н.Н. Волошина – Запоріжжя: ЗГМУ, 2008. – 224 с.
3. Гаїна Ж.М. До сумісної дії мілдронату і тіотриазоліну на функціональний стан нирок в експерименті / Ж.М. Гаїна // Запорізький медичний журнал. – 2007. – Т. 2. – С. 289–293.
4. Галявич А.С. Ефективність і переносимість мілдроната при ліченні пацієнтів с хронічної серцевої недостатністю / А.С. Галявич, З.М. Галеева // Рос. кардиол. журнал. – 2005. – №5. – С. 55–59.
5. Доклінічне дослідження лікарських засобів: Метод. реком. / Под ред. А.В. Стефанова. – К.: Авицена, 2002. – 568 с.
6. Загородний М.І. Кардіотропні властивості мілдроната / М.І. Загородний, Л.І. Казак, А.С. Свиницький, І.С. Чекман // Лікарська справа. Врчбное дело. – 2005. – №3. – С. 71–76.
7. Колесник М.О. Кардіо-ренальний синдром: новий підхід до старої проблеми / М.О. Колесник, К.М. Законь // Укр. журнал нефрології та діалізу. – 2009. – №4 (24). – С. 25–34.
8. Мазур І.А. Метаболіто-тропні препарати / І.А. Мазур, І.С. Чекман, І.Ф. Беленічев [и др]. – Запоріжжя, 2007. – 309 с.
9. Метаболітні та метаболіто-тропні препарати в системі кардіо- та органопротекції / І.С. Чекман, Н.А. Горчакова, С.Б. Французова, Е.А. Нагорная – К., 2009. – 160 с.
10. Михин В. Примененіе кардіоцитопротекторів в ліченні больних ІБС с ХСН: ренессанс старої ідеї или стратегічний прорив в будуще? / В. Михин, В. Савельєва // Вісник фармакології та фармації. – 2008. – №7–8. – С. 7–19.
11. Наточин Ю.В. Новий підхід к інтегративній функціональній характеристикі почек при різних типах діуреза / Ю.В. Наточин, А.В. Кутіна // Нефрологія. – 2009. – Т. 13, №3. – С. 19–23.
12. Нефропротекторна дія тіотриазоліну за кадмієвої інтоксикації в шурів різного віку / В.В. Гордієнко // Клінічна та експериментальна патологія. – 2004. – Т. 3, №4. – С. 10–15.
13. Пархоменко А.Н. Метаболічна терапія, или кардіопротекція при ішемічній болезні сердца: ітоги и перспективы / А.Н. Пархоменко // Український медичний часопис. – 2008. – №6 (68). – С. 35–39.
14. Ренальні ефекти тіотриазоліну: метод. рекомендації / О.В. Геруци, Р.Б. Косуба, О.Р. Пінязько [та ін.]. – К., 2003. – 20 с.
15. Рябов С.І. Функціональна нефрологія / С.І. Рябов, Ю.В. Наточин. – СПб.: Лань, 1997. – 304 с.
16. Чекман І.С. Кардіопротектори / І.С. Чекман, Н.А. Горчакова, С.Б. Французова [та ін.]. – К., 2005. – 204 с.