



О.М. Коровенкова

## НЕФРОПРОТЕКТОРНА ДІЯ ТІОЦЕТАМУ ПРИ ГОСТРІЙ НИРКОВІЙ НЕДОСТАТНОСТІ (ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНА СУЛЕМОВА НЕФРОПАТІЯ)

Буковинський державний медичний університет, м. Чернівці

**Ключові слова:** тіоцетам, ниркова недостатність, сулемова нефропатія, нефропротекторна дія.

**Ключевые слова:** тиоцетам, почечная недостаточность, сулемовая нефропатия, нефропротекторное действие.

**Key words:** Thioacetam, renal insufficiency, sulema nephropathy, nephro-protective activity.

Узагальнено результати експериментального дослідження на щурах нефропротекторної дії тіоцетаму, з дизайном за типом «випадок-контроль». Здійснено оцінку впливу дії лікарського препарату тіоцетам на екскреторну, іонорегулювальну, кислотовидільну функції нирок за умов сулемової нефропатії. Визначено, що застосування тіоцетаму впродовж 3 діб у тварин із гострою нирковою недостатністю має позитивний нефропротекторний вплив, що полягає в нормалізації діурезу за рахунок відновлення процесів клубочкової фільтрації поєднано з нормалізацією процесів канальцевої реабсорбції та нормалізацією кислотовидільних процесів. Проведенні дослідження можуть бути використані для прогнозування розширення можливостей використання тіоцетаму в клінічній практиці.

Обобщены результаты экспериментального исследования на крысах нефропротекторного действия тиоцетама, с дизайном по типу «случай-контроль». Проводилась оценка влияния действия лекарственного препарата тиоцетам на экскреторную, ионорегулирующую, кислотовыделительную функции почек в случае сулемовой нефропатии. Определено, что использование тиоцетама в течение 3 дней у животных с острой почечной недостаточностью имеет положительное нефропротекторное влияние, которое выражается в нормализации диуреза за счет восстановления процессов клубочковой фильтрации вместе с нормализацией процессов канальцевой реабсорбции и с нормализацией кислотовыделительных процессов. Проведенные исследования могут быть использованы для прогнозирования расширения возможностей использования тиоцетама в клинической практике.

The summarization of conducted experimental research on the rats with case-control design has been presented in the paper. The estimation of marketed drug «Thioacetam» influence on the excretory, ion-regulatory and acid-excretion renal functions in the sulema nephropathy has been conducted. It was found that the 3-days Thioacetam usage in rats with acute renal insufficiency could result to the positive nephro-protective influence. The nephro-protective action of Thioacetam could become apparent as diuresis normalization at the expense of the glomerular filtration renewal together with the tubular reabsorption, absolute sodium reabsorption and distal and proximal sodium transport restoration, proteinuria decrease and potassium excretion prevention with the acid excretory processes normalization. The conducted researches could be used for the extension of possibilities of Thioacetam use in the clinical practice.

Розроблений протягом останніх років вітчизняний лікарський комбінований препарат тіоцетам (корпорация «Артериум») [1], який є комбінацією пірацетаму й тіотриазоліну, широко використовується в неврологічній і кардіологічній практиці й, на нашу думку, може бути використаний як препарат комплексного впливу не тільки на нервову, серцево-судинну системи, процеси метаболізму, але й, у складі комплексної терапії, на нирки й водно-сольовий обмін.

### МЕТА РОБОТИ

Оцінка нефропротекторної дії тіоцетаму на екскреторну, іонорегулювальну, кислотовидільну функції нирок для прогнозування розширення можливостей його використання у клінічній практиці.

### МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

Для досягнення поставленої мети проведено експериментальне дослідження на щурах з дизайном за типом «випадок-контроль» і рандомізованим формуванням вибірки. Експеримент здійснено на білих нелінійних щурах-самцях масою 0,16–0,2 кг, які знаходилися в умовах віварію зі сталими температурою, вологістю й освітленням. Тварин розподілено на 3 дослідні групи. До першої відносили інтактних щурів, тваринам другої групи вводили сулему з розрахунку 0,5 мл 0,1% розчину на 100 г маси тіла (з метою

моделювання гострої ниркової недостатності) [6]. Щурам третьої групи на фоні гострої ниркової недостатності вводили тіоцетам у дозі 250 мг/кг протягом 3 діб.

Функцію нирок вивчали на фоні змодельованої гіпергідратації організму (ентеральне водне навантаження в обсязі 5% від маси тіла). Показники виділеної рідини оцінювали за 2-х годинним інтервалом. Концентрацію іонів натрію та калію в сечі оцінювали методом фотометрії полум'я на «ФПЛ-1»; білка в сечі – сульфосаліциловим методом за А.І. Міхєєвою, І.А. Богодаровою (1969); креатиніну в сечі – за методом Фоліна (Є.Б. Берхін, Ю.І. Іванов, 1972). рН сечі визначали на мікробіоаналізаторі «Radelkys» (Угорщина), дослідження вмісту в сечі титрованих кислот й аміаку проводили титриметрично. Показники діяльності нирок розраховували за формулами Ю.В. Наточина й О. Шюк. Статистичну обробку результатів проводили за рутинними методами варіаційної статистики. При цьому використовували пакети комп'ютерних програм Statistica 6.0 for Windows та QuattroPro 12.0 for Windows. Вірогідність різниці оцінювали за критерієм Стьюдента при рівні  $p < 0,05$ .

### РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

У цілому слід відзначити, що тіоцетам позитивно впливає на пошкоджені внаслідок гострої ниркової недостатності функції нирок при оцінці після водного навантаження.



Таблиця 1

**Показники екскреторної функції нирок при гострій нирковій недостатності  
(експериментальна сулемова нефропатія) після введення тіоцетаму**

Показник	Дослідні тварини (тіоцетам 3 дні), n=6		Контрольна група (сулемова нефропатія), n=6		Вірогідність різниці, p
	Середнє значення, M	Стандартне відхилення, SD	Середнє зна- чення, M	Стандартне відхилення, SD	
Діурез, мл/2 год	2,12	0,48	1,01	0,18	<0,05
Концентрація креатиніну сечі, ммоль/л	0,92	0,06	1,07	0,06	<0,001
Концентрація креатиніну плазми, мкмоль/л	152	22,92	258,67	38,51	<0,001
КФ, мкл/хв	108,2	29,02	35,54	7,03	<0,001
Реабсорбція води, %	83,38	2,92	75,90	3,58	<0,001
Креатинін сечі/креатинін плазми, од.	6,18	1,10	4,22	0,61	<0,001
Концентрація білка в сечі, г/л	0,04	0,01	0,07	0,01	<0,001
Екскреція білка, мг/2 год	0,08	0,03	0,07	0,02	>0,05
Екскреція креатиніну, мкмоль/2 год	1,95	0,51	1,09	0,23	<0,001
Концентрація калію в плазмі, ммоль/л	4,92	0,41	4,92	0,34	>0,05

Таблиця 2

**Показники іонорегулювальної функції нирок при гострій нирковій недостатності  
(експериментальна сулемова нефропатія) після введення тіоцетаму**

Показник	Дослідні тварини (тіоцетам 3 дні), n=6		Контрольна група (сулемова нефропатія), n=6		Вірогідність різниці, p
	Середнє значення, M	Стандартне відхилення, SD	Середнє значення, M	Стандартне відхилення, SD	
Концентрація іонів натрію, ммоль/л	1,86	0,27	3,23	0,27	<0,001
Екскреція іонів натрію, мкмоль/2 год	3,96	1,20	3,27	0,55	>0,05
Концентрація іонів калію, ммоль/л	22,92	2,71	38,67	3,93	<0,001
Екскреція іонів калію, мкмоль/2 год	89,89	26,39	124,81	11,21	0,01
Концентрація натрію в плазмі, ммоль/л	126,67	3,03	127,92	5,34	>0,05
Концентрація калію в плазмі, ммоль/л	4,92	0,41	4,92	0,34	>0,05
Натрій/калієвий коефіцієнт, од.	0,08	0,02	0,08	0,01	>0,05

Таблиця 3

**Показники кислотовидільної функції нирок при гострій нирковій недостатності  
(експериментальна сулемова нефропатія) після введення тіоцетаму**

Показник	Дослідні тварини (тіоцетам 3 дні), n=6		Контрольна група (сулемова нефропатія), n=6		Вірогідність різниці, p
	Середнє значення, M	Стандартне відхилення, SD	Середнє значення, M	Стандартне відхилення, SD	
pH сечі, од.	6,68	0,31	7,05	0,19	<0,05
Екскреція титрованих кислот, мкмоль/2 год	62,68	21,38	42,28	9,39	>0,05
Екскреція аміаку, мкмоль/2 год	77,76	29,26	48,67	10,14	<0,05
Амонійний коефіцієнт, од.	1,24	0,11	1,16	0,07	>0,05
Кліренс іонів водню, мкмоль/л	0,82	0,02	0,85	0,01	<0,05
Екскреція іонів водню, нмоль/2 год	1,75	0,42	0,86	0,15	<0,001
Екскреція іонів водню, нмоль/2 год/100 мл КФ	1,65	0,32	2,46	0,39	<0,001
Екскреція титрованих кислот, мкмоль/2 год/100 мл КФ	59,55	23,01	121,99	31,26	<0,001
Екскреція аміаку, мкмоль/2 год/100 мл КФ	74,55	33,52	140,19	34,01	<0,05



Кореляційні зв'язки між рівнем діурезу й клубочкової фільтрації та показниками реабсорбції й транспорту натрію у групах порівняння

Пари показників	Контрольні щури (сулемова нефропатія), n=6		Дослідна група (тіоцетам), n=6	
	Коефіцієнт кореляції Спірмена, r	Рівень вірогідності p	Коефіцієнт кореляції Спірмена, r	Рівень вірогідності p
Діурез і відносна реабсорбція	0,09	>0,05	-0,26	>0,05
Діурез й абсолютна реабсорбція натрію	0,84	<0,05	0,66	>0,05
Діурез і проксимальний транспорт натрію	0,93	<0,05	1	>0,05
Діурез і дистальний транспорт натрію	0,64	>0,05	0,54	>0,05
КФ і відносна реабсорбція	0,66	>0,05	0,54	>0,05
КФ й абсолютна реабсорбція натрію	0,94	<0,001	1	>0,05
КФ і проксимальний транспорт натрію	0,37	>0,05	0,66	>0,05
КФ і дистальний транспорт натрію	1	>0,05	0,94	<0,001

Здійснено оцінку середніх значень екскреторної функції нирок у групі тварин з введенням тіоцетаму протягом 3 діб і без цього препарату (контрольні щури) (табл. 1).

При оцінці екскреторної функції нирок визначено, що при призначенні тіоцетаму відбувається вірогідне підвищення діурезу у 2,1 раза до  $2,12 \pm 0,48$  мл/2 години ( $p < 0,001$ ). На цьому фоні відбувається підвищення клубочкової фільтрації (зниженої за рахунок сулемової нефропатії) у тричі ( $p < 0,001$ ) й на 10% підвищення каналцевої реабсорбції, яка також попередньо була зниженою (вірогідність різниці з групою контролю –  $p < 0,001$ ). Концентрація креатиніну плазми крові й креатиніну сечі за дії тіоцетаму вірогідно ( $p < 0,001$ ) знижувалась у 1,7 і 1,2 раза відповідно, порівняно з групою контролю. При цьому екскреція креатиніну підвищувалась до  $1,95 \pm 0,51$  мкмоль/год (тобто у 1,8 раза). Концентрація білка сечі за дії тіоцетаму знижувалась у 1,8 раза ( $p < 0,001$ ). У цілому, вплив тіоцетаму на екскреторну функцію нирок при експериментальній сулемовій нефропатії можна розцінити як позитивний.

При оцінці впливу тіоцетаму на йонорегулювальну функцію нирок (табл. 2) встановлено, що в основній групі експери-

ментальних тварин препарат призводить до зниження в 1,7 раза концентрації натрію ( $p < 0,001$ ) і калію в сечі ( $p < 0,05$ ). При цьому вірогідно ( $p < 0,001$ ) знижувалась екскреція калію із сечею в 1,4 раза, порівняно із групою контролю, а зміни екскреції натрію були невірогідними. Також невірогідним виявився вплив тіоцетаму на натрій/калійний коефіцієнт за умов сулемової нефропатії.

Кислотовидільна функція нирок за дії тіоцетаму при експериментальній гострій нирковій недостатності зазнала суттєвіших змін (табл. 3). рН сечі знизилась незначно (до рівня  $6,68 \pm 0,38$ ,  $p < 0,05$ ). Визначали підвищення екскреції аміаку в 1,6 раза ( $p < 0,05$ ) й підвищення екскреції йонів водню вдвічі ( $p < 0,05$ ). Екскреція титрованих кислот була змінена невірогідно, а кліренс іонів водню зменшився незначно (з рівня  $0,85 \pm 0,01$  до рівня  $0,82 \pm 0,02$ ,  $p < 0,05$ ). При стандартизації зазначених показників на 100 мл клубочкового фільтрату виявлено, що при застосуванні тіоцетаму повністю компенсується порушена кислотовидільна функція нирок: знижуються (підвищені за умов сулемової нефропатії) екскреція титрованих кислот за 2 години на 100 мл клубочкового фільтрату у двічі (до  $59,55 \pm 23,01$  мкмоль,  $p < 0,001$ ),

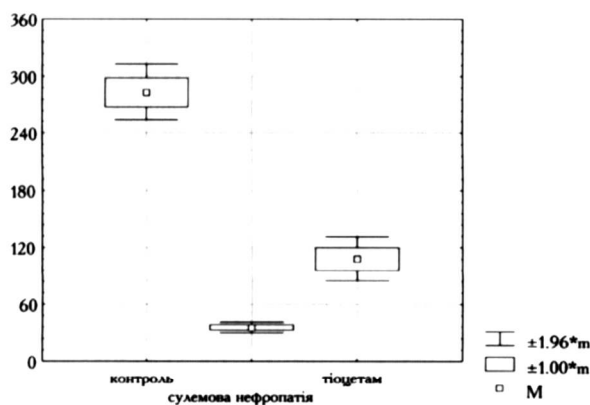


Рис. 1. Показники клубочкової фільтрації (мкл/хв) за дії тіоцетаму, в порівнянні з групами тварин із змодельованою сулемовою нефропатією та інтактних щурів.

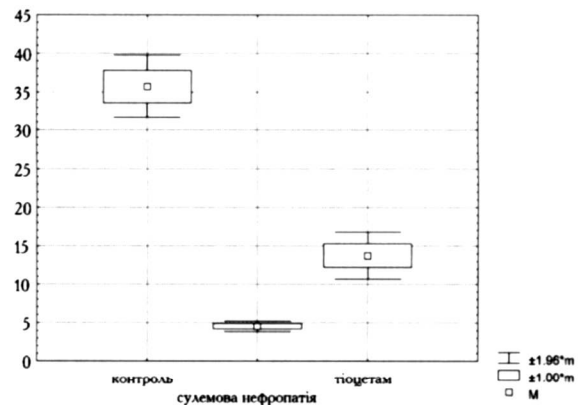


Рис. 2. Показники фільтраційної фракції натрію (мкмоль/хв) за дії тіоцетаму, в порівнянні з групами тварин із змодельованою сулемовою нефропатією та інтактних щурів.

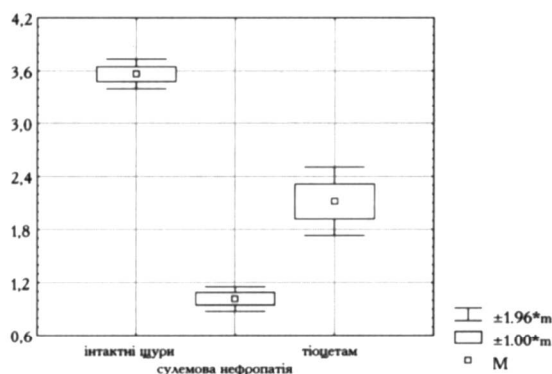


Рис. 3. Показники діурезу (мл/2 год) за дії тіоцетаму, в порівнянні з групами тварин із змодельованою сулемовою нефропатією та інтактних щурів.

екскреція аміаку за 2 години на 100 мл клубочкового фільтрату в 1,9 раза (до  $74,55 \pm 33,52$  мкмоль,  $p < 0,05$ ) й екскреція йонів водню у 1,5 рази (до  $1,65 \pm 0,32$  нмоль,  $p < 0,001$ ).

За триденної терапії тіоцетамом відбулось підвищення клубочкової фільтрації (рис. 1), але повної компенсації порушеної функції не відбувалось, а фільтраційна фракція натрію суттєво підвищилась (рис. 2).

Показник абсолютної реабсорбції натрію за дії тіоцетаму компенсувався без досягнення вихідного рівня, подібні зміни визначались із відносним діурезом (мл за 2 години).

Дослідження процесів клубочково-каналцевого й клубочково-клубочкового балансу в тварин із сулемовою нефропатією (група контролю) й у тварин із сулемовою нефропатією із призначенням тіоцетаму (дослідна група) показало наявність вірогідних кореляційних зв'язків (табл. 4). Так, при виникненні сулемової нефропатії визначається сильний позитивний кореляційний зв'язок між рівнем діурезу й абсолютною реабсорбцією натрію ( $r = 0,84$ ,  $p < 0,05$ ) й діурезом і проксимальним транспортом натрію ( $r = 0,93$ ,  $p < 0,05$ ), а також між клубочковою фільтрацією й абсолютною реабсорбцією натрію ( $r = 0,94$ ,  $p < 0,001$ ). Це може свідчити про те, що зниження діурезу й клубочкової фільтрації (за сулемової нефропатії в олігоануричну стадію) відбувається, в основному, за рахунок зниження абсолютної реабсорбції натрію та змін осмольності сечі. Однак, при призначенні тіоцетаму ці кореляційні зв'язки втрачались і залишався тільки сильний позитивний кореляційний зв'язок між клубочковою фільтрацією й дистальним транспортом натрію ( $r = 0,94$ ,  $p < 0,001$ ).

Отже, при проведенні дослідження впливу тіоцетаму на екскреторну, іонорегулювальну й кислотовидільну функції нирок при гострій нирковій недостатності встановлено, що тіоцетам позитивно впливає на пошкоджені за сулемової нефропатії функції нирок. Відзначено вірогідну тенденцію до нормалізації вказаних функцій.

## ВИСНОВКИ

1. При застосуванні тіоцетаму впродовж 3-х діб у тварин із гострою нирковою недостатністю (експериментальна сулемова нефропатія) визначено позитивний нефропротекторний вплив.

2. Нефропротекторна дія тіоцетаму полягає у нормалізації діурезу за рахунок відновлення процесів клубочкової фільтрації поєднано із нормалізацією процесів каналцевої реабсорбції, абсолютної реабсорбції натрію та дистального й проксимального транспорту натрію, зниження протеїнурії та запобігання виведенню калію з нормалізацією кислотовидільних процесів.

3. Для вироблення рекомендації впровадження тіоцетаму як засобу впливу на функції нирок у складі комплексної терапії хронічного патологічного процесу в клінічну практику необхідною є оцінка функцій нирок за попереднього «профілактичного» призначення перед моделюванням сулемової нефропатії.

## ЛІТЕРАТУРА

1. Волошин Н.А. Тіотриазолін, тіоцетам, тіодарон в практиці врача / Н.А. Волошин, В.А. Визир, Н.Н. Волошина – Запоріжжя: ЗГМУ, 2008. – 224 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 // Клініч. та експеримент. патологія. – 2005. – Т. 4, №3. – С. 28–32.
3. Піняжко О.Р. Репаративні та нефропротекторні властивості тіотриазоліну та його нових лікарських форм: автореф. дис. ... д-ра мед. наук: 14.03.05 / Олег Романович Піняжко; Львівський держ. медичний ун-т ім. Данила Галицького. – Л., 2002. – 36 с.
4. Ренальні ефекти тіотриазоліну: методичні рекомендації / О.В. Геруш, Р.Б. Косуба, О.Р. Піняжко [та ін.]. – К., 2003. – 20 с.
5. Effect of lycopen on nephrotoxicity induced by mercuric chloride in rats / P.R. Augusti, G.M. Conterato, S. Somacal [et al.] // Basic Clin. Pharmacol. Toxicol. – 2007. – Vol. 100, №6. – P. 398–402.
6. Kidney dysfunction and fatal cardiovascular disease – an association independent of atherosclerotic events: results from the health, aging, and body composition study / R. Deo, C.L. Fyr, L.F. Fried [et al.] // Am. Heart J. – 2008. – Vol. 155, №1. – P. 62–68.
7. Prigent A. Monitoring renal function and limitations of renal function tests / A. Prigent // Semin. Nucl. Med. – 2008. – Vol. 38, №1. – P. 32–46.