

Рекомендована д.м.н., професором С.М.Дроговоз

УДК 616.1/4-085.22

## ПРОТИНАБРЯКОВА ДІЯ ТІОТРИАЗОЛІНУ ТА ЙОГО ВПЛИВ НА ВМІСТ ВОДИ ТА ІОНІВ НАТРІЮ У ВНУТРІШНІХ ОРГАНАХ

В.П.Пішак, О.В.Герущ, Ю.Є.Роговий

Буковинська державна медична академія

У дослідях на 48 самцях білих нелінійних щурів з масою тіла 0,14-0,20 кг з'ясовано вплив багаторазового введення тіотриазоліну на вміст загальної, позаклітинної, внутрішньоклітинної, інтерстиційної води у всьому організмі і вміст води та іонів натрію у внутрішніх органах: серці, печінці, нирках, скелетних м'язах. Встановлено, що введення тіотриазоліну впродовж 7 діб викликає зниження об'єму позаклітинної рідини за рахунок зменшення інтерстиційного сектора в 1,2 рази, що зумовлює протинабрякову дію цього препарату. Тіотриазолін зменшує вміст води в печінці та іонів натрію в тканинах серця і печінки в 1,2 і 1,4 рази відповідно.

Відомо, що тіотриазолін проявляє виражену кардіопротекторну, гепатопротекторну, нефропротекторну, діуретичну, салуретичну дію [6, 8, 18], що дає можливість допустити наявність у цього лікарського препарату протинабрякової дії за рахунок зменшення вмісту іонів натрію та води в позаклітинному просторі. З іншого боку, механізми регуляції водно-електролітного обміну на тканинному рівні пояснюються за допомогою закону Старлінга [5]. Водночас нез'ясованими є дані щодо багаторазового впливу тіотриазоліну на вміст загальної, позаклітинної, внутрішньоклітинної, інтерстиційної води в організмі та вміст води та іонів натрію у внутрішніх органах, зокрема: серці, печінці, нирках, скелетних м'язах.

### Мета роботи

З'ясувати вплив багаторазового введення тіотриазоліну на вміст загальної, позаклітинної, внутрішньоклітинної, інтерстиційної води в цілому організмі і вмісту води та іонів натрію у внутрішніх органах: серці, печінці, нирках, скелетних м'язах з обґрунтуванням протинабрякової дії цього препарату на основі закону Старлінга.

### Матеріали та методи

Експерименти проведені на 48 самцях білих нелінійних щурів з масою тіла 0,14-0,20 кг. Тіотриазолін виробництва акціонерного товариства "Галичфарм" (Україна) у дозі 100 мг/кг в об'ємі

5 мл/кг маси тіла вводили щурам у шлунок за допомогою зонда впродовж 7 діб. Визначення об'єму загальної позаклітинної рідини проводили з використанням натрію тіоціанату, а внутрішньосудинного простору за синім Еванса Т-1824 [1]. Для цього під нембуталовим наркозом (40 мг/кг) щурам внутрішньоочередово вводили 0,3 мл 5% розчину натрію тіоціанату. Через 2 год 20 хв в яремну вену вводили 0,3 мл 0,2% розчину синього Еванса. Через 10 хв після введення синього Еванса з протилежної вени гепаринізованим шприцом забирали кров, центрифугували її впродовж 10 хв при 1500 об/хв і в плазмі визначали концентрацію синього Еванса та натрію тіоціанату. Для визначення концентрації синього Еванса до 0,5 мл плазми крові додавали 0,5 мл дистильованої води, ретельно перемішували і відразу колориметрували на фотоелектроколориметрі "КФК-2" при довжині хвилі 670 нм. Калібрувальний графік будували за концентраціями індикатора від 0,06 мг/мл до 0,3 мг/мл з додаванням 0,5 мл плазми інтактного щура [1, 2]. При визначенні натрію тіоціанату до 0,1 мл плазми крові додавали 0,9 мл дистильованої води і 1 мл 10% розчину трихлороцтової кислоти, ретельно перемішували і через 10 хв центрифугували впродовж 10 хв при 3000 об/хв. У подальшому до 1 мл фільтрату додавали 1 мл розчину, що містив хлорне залізо, перемішували і через 10 хв знімали показники оптичної густини на КФК-3 при фільтрі з довжиною хвилі 453 нм у кюветі з довжиною оптичного шляху 5 мм [2]. Калібрувальний графік для визначення концентрації натрію тіоціанату будували за концентраціями індикатора від 0,01 мг/мл до 0,1 мг/мл з додаванням 0,1 мл плазми інтактної тварини. Об'єм інтерстиційного простору знаходили за різницею між величиною загального позаклітинного простору і кількістю внутрішньосудинної рідини. Розрахунки водних просторів проводили за формулою:

$$V = Q/P,$$

де: V — об'єм водного розділу в мл;

Q — кількість введеного індикатора в мг;

P — концентрація індикатора в плазмі крові в мг/мл.

Таблиця 1

Зміни об'єму загальної води, позаклітинного простору та його секторів, а також внутрішньоклітинної рідини після багаторазового введення щурам тіотриазоліну ( $\bar{x} \pm S_x$ )

Показники	Контроль (n=7)	Дослід (n=9)
Загальна вода: мл; мл/100 г маси тіла	115,00±3,33 65,56±0,73	112,78±4,16 64,87±0,53
Позаклітинний простір: мл; мл/100 г маси тіла	43,55±1,18 24,85±0,44	39,09±1,36* 22,51±0,45**
Внутрішньосудинний сектор: мл; мл/100 г маси тіла	8,22±0,65 4,71±0,25	9,06±0,68 5,51±0,36
Інтерстиціальний сектор: мл; мл/100 г маси тіла	35,38±1,33 20,16±0,44	30,03±1,33* 17,31±0,63**
Внутрішньоклітинна рідина: мл; мл/100 г маси тіла	71,45±2,51 40,71±0,74	73,69±3,17 42,35±0,67

Примітка: в табл. 1, 2 і 3 достовірні зміни порівняно з контролем відзначено:

\* —  $p < 0,05$ ;

\*\* —  $p < 0,01$ ;

n — число спостережень.

Дослідження загальної води тіла здійснювали методом висушування [1, 7]. Для цього проводили евтаназію щурів шляхом декапітації під нембуталовим наркозом, тварину зважували і поміщали в чашку Петрі відомої ваги. Тіло тварини розсікали на дрібні частини, після чого поміщали в сушильну шафу, де воно висушувалося при температурі 80°C до постійної ваги впродовж 3-4 діб. Після цього висушену тушку зважували разом з чашкою Петрі і, віднявши від одержаної маси вагу чашки, одержували вагу висушеної тварини. За різницею між початковою і після висушування вагою визначали загальний вміст води в організмі в мл. Віднявши від загальної води об'єм позаклітинної рідини вираховували об'єм внутрішньоклітинного простору. Одержані величини водних просторів виражали в абсолютних числах (мл) і у відсотках до ваги тіла експериментальної тварини. В органах визначали вміст іонів натрію і води. Наважку сирої тканини висушували до постійної маси в сушильній шафі при 80°C впродовж трьох діб. Вміст іонів натрію визначали за методом Magtano J. [15] з використанням полум'яного фотометра ФПЛ-1 [7]. Кількість загальної води розраховували за різницею між масою тканини до та після висушування [1, 7].

Весь цифровий матеріал статистично обробляли методами параметричної статистики за допомогою програм "Statgraphics" та "Excel 7.0".

#### Результати та їх обговорення

Отримані результати показали (табл. 1), що у щурів після багаторазового введення тіотриазоліну відбувалося зменшення об'єму загального позаклітинного простору. Дані показники порівняно з контрольними значеннями зменшувались на 22,5% в позаклітинному просторі та на 20,1% в інтерстиціальному просторі. Для з'ясування, за рахунок якого зменшення відбувалося позаклітинного простору

відбувалося зменшення об'єму рідини в організмі, були вивчені характер і величина змін об'єму внутрішньосудинного та інтерстиціального секторів під впливом тіотриазоліну.

Введення щурам впродовж 7-ми днів тіотриазоліну не призводило до істотних змін об'єму рідини у внутрішньосудинному руслі. Розрахунки даних показників у відсотках до маси тіла також не показали достовірних змін щодо контрольних значень: у дослідній групі відмічено лише певну тенденцію до зростання стандартизованих показників об'єму внутрішньосудинного русла.

Результати розрахунків величини об'єму інтерстиціального простору свідчать про значне зменшення цього сектора після багаторазового введення препарату. За даних умов експерименту об'єм рідини в інтерстиції зменшувався на 5,3 мл, а при перерахунку цих показників на 100 г маси тіла тварини така різниця становила 2,8%.

Крім того, було визначено вміст загальної води в організмі щурів. Відмічено, що як абсолютні, так і відносні її показники на 7-й день введення препарату практично не відрізнялися від відповідних значень у контролі. Об'єм внутрішньоклітинної води на фоні багаторазового введення тіотриазоліну практично не відрізнявся від контрольних показників.

Таким чином, на фоні багаторазового введення тіотриазоліну відмічалось зменшення об'єму позаклітинного простору за рахунок зниження рівня води в інтерстиціальному секторі. Об'єм загальної води організму, внутрішньосудинного простору та внутрішньоклітинної рідини при цьому істотно не змінювалися.

Враховуючи те, що діяльність нирок та стан водно-сольового обміну залежать від змін гемодинамічної функції серця [14, 19] та функціональної діяльності печінки [20], вмісту води та основних

Таблиця 2

Вплив багаторазового введення тіотриазоліну на вміст води в тканинах органів щурів ( $\bar{x} \pm Sx$ )

Показники	Контроль (n=7)	Дослід (n=9)
Вода, мкл / г сирої тканини		
Серце	773,70±3,23	764,32±3,65
Печінка	748,15±5,36	720,74±9,72*
Нирки	759,23±9,02	748,67±10,55
Скелетний м'яз	753,04±9,87	740,56±11,60
Вода, мкл / г сухої тканини		
Серце	3423,41±62,03	3249,72±65,02
Печінка	2986,78±86,14	2612,22±126,68*
Нирки	3182,74±153,26	3020,25±139,18
Скелетний м'яз	3084,05±170,04	2901,77±149,74

електролітів у різних органах, досліджували гідрофільність тканин та вміст іонів натрію в цих органах тварин після 7-денного введення тіотриазоліну.

Встановлено (табл. 2), що вміст води в досліджуваних тканинах під впливом тіотриазоліну змінювався однонаправлено: у печінці її кількість достовірно зменшувалась, у тканинах серця відмічена певна тенденція до зменшення її показників, а в тканинах нирок та скелетного м'яза такі показники в обох групах тварин (контрольній і дослідній) практично залишались на однаковому рівні. Враховуючи те, що об'єм загального позаклітинного простору у щурів, яким вводили тіотриазолін, зменшений, а у внутрішньосудинному секторі відмічена певна тенденція до зростання об'єму рідини, можна вважати, що в досліджуваних тканинах відбувалося незначне зменшення кількості внутрішньоклітинної води за рахунок її відтоку у внутрішньосудинний простір.

Зміни, які відбувались під впливом препарату в діяльності нирок, проявили свій вплив і на вміст електролітів у тканинах. Так, у дослідних тварин у тканинах серця і печінки відмічено зменшення кількості іонів натрію в 1,2 та 1,4 рази відповідно порівняно з контролем при перерахунку показників на 1 г сухої тканини і майже аналогічно на 1 г сирої тканини цих органів (табл. 3). У м'язовій тканині і нирках кількість іонів натрію на фоні введення тіотриазоліну істотно не змінювалась.

Тлумачення отриманих результатів доцільно обґрунтувати, приймаючи до уваги закон Старлінга — регуляції водно-електролітного обміну на тканинному рівні [5]. За рахунок антиоксидантної, гепатопротекторної та нефропротекторної дії тіотриазоліну [3, 8, 18] покращується синтез білка в печінці і зменшується його втрата внаслідок підсилення реабсорбції шляхом ендцитозу в проксимальному відділі нефрону, що повинно привести до збільшення онкотичного тиску білків у

Таблиця 3

Вплив багаторазового введення тіотриазоліну на вміст іонів натрію в тканинах органів щурів ( $\bar{x} \pm Sx$ )

Показники	Контроль (n=7)	Дослід (n=9)
Іони натрію, мкмоль / г сирої тканини		
Серце	42,56±0,57	37,13±1,38**
Печінка	32,77±0,81	25,85±1,27**
Нирки	53,33±3,09	49,19±4,43
Скелетний м'яз	24,24±1,94	22,54±0,87
Іони натрію, мкмоль / г сухої тканини		
Серце	188,34±4,23	157,77±6,15**
Печінка	130,73±4,37	93,13±5,16**
Нирки	224,05±18,20	195,80±15,59
Скелетний м'яз	98,74±8,37	87,98±5,06

просвіті судин. Крім того, тіотриазолін підсилює утворення натрійуретичного гормону в печінці [4], який знижує реабсорбцію іонів натрію в проксимальному відділі нефрону за рахунок блокади  $Na^+ - K^+ - ATP$ -ази, що повинно приводити до салурезу і зростання діурезу [9, 13, 16]. Цим пояснюється зменшення об'єму позаклітинного сектора, так як іони натрію вважаються "скелетом позаклітинного простору" [7, 12]. Водночас, переважне зниження при цьому інтерстиційного сектора зумовлене зростанням онкотичного тиску білків плазми крові, за рахунок якого відбувається перехід води і низькомолекулярних електролітів з інтерстицію в судинний простір. За рахунок зростання діурезу і салурезу об'єм судинного простору при цьому не зазнавав істотних змін. Іонам натрію, як відомо, належить важлива роль в перерозподілі води між клітинами і біологічними рідинами організму, а також в регуляції обміну води в цілому [10, 11, 17]. Збільшення молярної концентрації іонів натрію в певних водних просторах виступає рушійною силою відтоку води в бік водного простору з більшою молярною концентрацією даного електроліту. Тому певне зменшення кількості води в печінці та серці відбувалось, ймовірно, внаслідок зменшення вмісту іонів натрію в цих тканинах. до яких, очевидно, найбільшу гропність проявляє тіотриазолін.

**ВИСНОВКИ**

1. Багаторазове введення тіотриазоліну щурам викликає зниження об'єму позаклітинної рідини за рахунок зменшення інтерстиційного сектора, що зумовлює протинабрякову дію цього препарату.

2. Тіотриазолін зменшує вміст води в печінці та іонів натрію в тканинах серця і печінки.

3. Обґрунтованою є перспектива подальшого з'ясування механізмів захисної дії тіотриазоліну при різних видах набряків, особливо у комбінації з іншими діуретиками.

## ЛІТЕРАТУРА

1. Берхин Е.Б., Иванов Ю.И. Методы экспериментального исследования почек и водно-солевого обмена. — Барнаул: Алт. кн. изд-во, 1972. — 199 с.
2. Булбука И., Гаврилеску С., Дейтш Г., Диоконеску П. Методы исследования гидроэлектrolитного равновесия. — Бухарест: Медиздат, 1962. — С. 176.
3. Васильева Н.В., Мецишен І.Ф., Мудрик З.А. // Укр. науково- мед. молодіж. журн. — 1998. — №2-3. — С. 38-41.
4. Геруш О.В., Косуба Р.Б. // Фармакол. вісник. — 1998. — №3. — С. 57-59.
5. Горн М.М., Хейти У.И., Свиренген П.Л., Вебер К.С. Водно-электrolитный и кислотно-основной баланс / Пер. с англ. — С.-Пб, М.: Невский диалект, БИНОМ, 2000. — 320 с.
6. Дроговоз С.М., Харченко Н.В., Бородіна Т.В. // Фармакол. вісник. — 2000. — №1. — С. 11-13.
7. Пишак В.П., Гоженко А.І., Роговий Ю.Є. Тубулоінтерстиційний синдром. — Чернівці: Медакадемія, 2002. — 221 с.
8. Трибрат Т.А. // Ліки. — 1999. — №1. — С. 45-47.
9. Crambert G., Hasler U., Beggah A. et al. // J. Biol. Chem. — 2000. — Vol. 275, №3. — P. 1976-1986.
10. Donald W., Gerhard G. The regulation of sodium and chloride balance. — New York, Raven Press, 1990. — 532 p.
11. Garcia-Peres A. // Hypertension. — 1990. — Vol. 16. — P. 595-602.
12. He Feng J., Markandu N.D., Sagnella G.A., MacGregor G.A. // Hypertension. — 2001. — Vol. 38, №3. — P. 317-320.
13. Ivanov Yu.I. // Endocrin. Experiment. — 1979. — Vol. 13, №4. — P. 195-200.
14. Leoncini G., Viuzzi F., Parodi D. et al. // Hypertension. — 2003. — Vol. 42, №1. — P. 14-18.
15. Martorano J.J. // J. Lab. a. Clin. Med. — 1958. — Vol. 51, №3. — P. 479-483.
16. McDowell G., Shaw C., Buchanam K., Nicholls D. // Eur. J. Clin. Invest. — 1995. — Vol. 25, №5. — P. 291-298.
17. Monfrose M., Murer H. // Amer. J. Physiol. — 1990. — Vol. 259, №1. — P. 121-133.
18. Pinyazhko O.R., Kucharchuk O.L., Stets O.V. // Aktualy v nefrologii. — 1998. — №1. — P. 85.
19. Toto R.D. // Clin. Nephrol. — 2002. — Vol. 58, №4. — P. 253-259.
20. Vaboe A., Leh S., Forslund T. // Clin. Nephrol. — 2002. — Vol. 57, №2. — P. 149-153.

УДК 616.1/4-085.22

ПРОТИВООТЕЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ ТИОТРИАЗОЛИНА И ЕГО ВЛИЯНИЕ НА СОДЕРЖАНИЕ ВОДЫ И ИОНОВ НАТРИЯ ВО ВНУТРЕННИХ ОРГАНАХ

В.П.Пишак, О.В.Геруш, Ю.Е.Роговий

В опытах на 48 самцах белых нелинейных крыс массой тела 0,14-0,20 кг изучено влияние многократного введения тиотриазолина на содержание общей, внеклеточной, внутриклеточной, интерстициальной воды в целом организме и содержание воды и ионов натрия во внутренних органах: сердце, печени, почках, скелетных мышцах. Показано, что введение тиотриазолина в течение 7 суток вызывает снижение объема внеклеточной жидкости за счет уменьшения интерстициального сектора в 1,2 раза, что обуславливает противоотечный эффект этого препарата. Тиотриазолин уменьшает содержание воды в печени и ионов натрия в тканях сердца и печени в 1,2 и 1,4 раза соответственно.

UDC 616.1/4-085.22

ANTI-EDEMATOUS EFFECT OF THIOTRIAZOLINE AND ITS INFLUENCES ON WATER AND SODIUM IONS CONTENT IN THE INTERNAL ORGANS

V.P.Pishak, O.V.Gerush, Yu.Ye.Rohoviy

The effect of multiple thiotriazoline administration on the content of the total extracellular, intracellular, interstitial water in the whole organism and the content of water and sodium ions in the internal organs: the heart, the liver, the kidneys, the skeletal muscles, has been studied in the experiments with 48 males of white non-linear rats weighing 0.14-0.20 kg. Thiotriazoline administration in the course of 7 days has been shown to cause the reduction of the extracellular fluid due to the decrease of interstitial sector in 1.2 times, which gives an anti-edematous effect of this medication. Thiotriazoline reduces the water content in liver and sodium ions in cardio and hepatic tissues in 1.2 and 1.4 times respectively.