

*Oksana N. Korovenkova,  
ScD, assistant;*

*Raisa B. Kosuba,  
MD, professor;*

*Larusa P. Sidorchuk,  
MD, professor;*

*Nataliya Ya. Muzyka,  
ScD, associate professor,  
Bukovinian State Medical University;*

*Mariia A. Korovenkova,  
student,  
Bonn University (Germany)*

## Tiotsetam Influence on Renal Function at Different Mineralocorticoid Activity in the Experiment

**Key words:** *Tiotsetam, kidney function, mineralocorticoid, diuresis.*

**Annotation:** *for a more complete assessment of the impact Tiotsetam on water-salt metabolism and kidney function, and determine the effect of a mechanism, shown what Tiotsetam from high mineralocorticoid activity leads to a potentiation of the effect of mineralocorticoids on the kidneys, increasing urine output while increasing natriuresis and an increase in glomerular filtration rate. And Tiotsetam from low mineralocorticoid activity causes a milder diuretic effect, reducing the impact veroshpirona on excretion salt and without affecting the glomerular filtration.*

### Введение

Применение в клинике новых лекарственных средств должно учитывать влияние последних как на основное звено патологического процесса, так и на параметры многих гомеостатических систем, в том числе функцию почек. Однако, несмотря на достаточно широкое использование Тиоцетама в Украине, обоснованных и подтвержденных экспериментальными исследованиями данных относительно его влияния на функцию почек нет. Раскрытие характера и механизмов влияния тиоцетама на функцию почек обогащает фармакодинамику препарата и будет способствовать рациональному использованию его в клинике, научно обосновывая возможность применения в нефрологической практике. В современных данных литературы остаются невыясненными точные механизмы фармакологического воздействия Тиоцетама на систему водно-солевого гомеостаза.

Одной из особенностей работы почек является их способность к изменениям в широком диапазоне интенсивности транспорта различных веществ - воды, электролитов и неэлектролитов (1,2). Это является обязательным условием выполнения почкой ее основного назначения - стабилизации основных физических и химических показателей жидкостей внутренней среды (3). Широкий диапазон изменений скорости реабсорбции каждого вещества, которое было профильтровано в просвет канальца, необходимого для организма, требует осуществления соответствующих механизмов регуляции функции клеток (4,5). Известно, что альдостерон как гормон, выделяемый корой надпочечников, играет важную роль в механизмах транспорта натрия и калия в нефроне и изменениях диуреза (1-5). Поскольку в комплексном применении Тиоцетама характеристики диуретического эффекта (натрий и калийурез) имеют чрезвычайное значение, важным является оценка влияния альдостерона на характеристики функции почек при действии Тиоцетама в эксперименте.

Поэтому **целью** нашего исследования была оценка сравнительного влияния лекарственного препарата Тиоцетам на функцию почек в условиях пониженной и повышенной минералокортикоидной активности для прогнозирования расширения возможностей его использования в клинической практике.

### **Материал и методы исследования**

Для достижения поставленной цели было проведено экспериментальное исследование на крысах, с дизайном по типу «случай-контроль» и рандомизированным формированием выборки, в соответствии с положением по вопросу биоэтики МОЗ Украины № 281 от 01.11.2000 г., Правил, предусмотренных Европейской конвенцией по надзору за проведением лабораторных и других исследований с участием лабораторных животных разных видов.

Эксперимент проведен на 48 белых нелинейных крысах массой 160-200 г, которые находились в условиях вивария с постоянным поддержанием температуры, влажности и освещения. Искусственно измененный гормональный фон использовали как две противоположные экспериментальные модели: в первой оценивали состояние гиперкортицизма (повышенная минералокортикоидная активность - введение кортинеффа) и во второй - гипокортицизма (блокировка рецепторов альдостерона - введение верошпирона (спиронолактона)). Соответственно для каждой модели животные были разделены по 6 особей в 4 группы: контрольную интактную, группу, которой вводили тиоцетам, группу, которой вводили верошпирон (или кортинефф) и группу, которой вводили Тиоцетам вместе с верошпироном (кортинеффом). Введение двух контрольных групп было необходимо в условиях проведения экспериментов первой и второй модели с разницей во времени. За 3 дня до начала эксперимента животных переводили на стандартный по содержанию ионов натрия режим питания зерном пшеницы без ограничения доступа к воде. Выпитую жидкость и выделенную мочу контролировали в специальных обменных клетках. Тиоцетам вводили в дозе 250 мг / кг в течение 7 суток. В наших предыдущих исследованиях, проведенных совместно с Р.Б.Косубой и Ж.М.Гаиной, были исследованы возможности создания модели гиперкортицизма с помощью аналога ДОКСА - синтетического минералокортикоидного средства «кортинеффа». Путем фармакологического скрининга нами была подобрана доза кортинеффа 0,2 мг / кг, которую вводили внутрь через зонд в течение 3-х дней.

Верошпирон вводили в дозе 20 мг / кг 1% -ной взвеси крахмала. Для исследования влияния тиоцетама на организм в условиях повышенной минералокортикоидной активности мы вводили тиоцетам в сочетании с кортинеффом на фоне солевой нагрузки (введение в желудок животных 0,45% раствора хлорида натрия в объеме 3% от массы тела животных). Статистическую обработку результатов проводили рутинными методами вариационной статистики. При этом использовали пакеты компьютерных программ Statistica 6.0 for Windows и QuattroPro 12.0 for Windows. Вероятность разницы оценивали по критерию Стьюдента при уровне  $p < 0,05$  (6).

### **Обсуждение результатов исследования**

Проведенные экспериментальные исследования показали, что тиоцетам в комбинации с верошпироном почти не влиял на диурез (табл. 1) по сравнению с интактными животными (4,51 + 0,22 мл / 2 часа для комбинации тиоцетама и верошпирона и 4,45 + 0,28 мл / 2 часа для интактных животных). Тиоцетам на фоне введения верошпирона не так значительно повышал диурез (меньше на 16% по сравнению с верошпироном). Верошпирон в сочетании с Тиоцетамом достоверно увеличивал диурез по сравнению с отдельным введением Тиоцетама (в 1,14 раза). Выделение ионов натрия под влиянием комбинации Тиоцетама и Верошпирона значительно изменилось. Эти два вещества при совместном действии (рис.1) приводят к снижению концентрации ионов натрия в выделенной моче животных в 1,6 раза по сравнению с введением только тиоцетама ( $p < 0,05$ ), в 1,5 раза по сравнению с введением только верошпирона ( $p < 0,05$ ) и в 1,45 раза по сравнению с контрольной группой. Экскреция ионов натрия при действии тиоцетама и верошпирона была в 1,55 раза больше по сравнению с контрольной группой ( $p < 0,05$ ), с тенденцией к увеличению отдельного влияния как тиоцетама, так и верошпирона. Почти подобная ситуация наблюдалась и относительно ионов калия. Комбинация тиоцетама и верошпирона приводила к увеличению концентрации ионов калия в моче в 2 раза, по сравнению с контролем, в 1,1 раза по сравнению с отдельным введением верошпирона ( $p < 0,05$ ) и в 1,4 раза по сравнению с введением только тиоцетама ( $p < 0,05$ ). Показатели калиуреза (рис. 2) при действии как комбинации лекарственных средств, так и при отдельном введении тиоцетама и верошпирона не приближалась к уровню в интактных животных (меньше в 2 раза,  $p < 0,05$ ).

По экскреторной функции почек при действии тиоцетама при уменьшенной минералокортикоидной активности, мы получили довольно интересные результаты. Изменения ни один показатель с 4-х серий ни был статистически значимым, то есть можно утверждать лишь о тенденции изменений, но не об их наличии.

В условиях повышенной минералокортикоидной активности определено, что диурез у экспериментальных животных увеличивался в 1,41 раза в сравнении с контролем ( $p < 0,05$ ), что в 1,14 раза больше действие тиоцетама без кор-тинеффа и в 2,5 раза больше действия кортинеффа ( $p < 0,05$ ). Экскреция ионов натрия в сочетании действия тиоцетама и кортинефа увеличивается в 2,39 раза по сравнению с контролем ( $p < 0,05$ ), что в 1,23 раза больше действие тиоцетама без кортинеффа и в 1,72 раза больше действия кортинеффа. Экскреция ионов калия также была вероятно изменена, а именно: при действии тиоцетама на фоне кортинеффа - увеличена в 4 раза по сравнению с группой контроля ( $p < 0,05$ ), и определялась тенденция к увеличению по сравнению с группой кортинеффа (в 3 раза) и тиоцетама (в 1,83 раза).

Тиоцетам при повышенной минералокортикоидной активности также достоверно меняет экскреторную функцию почек, вызывая вероятные изменения клубочковой фильтрации (повышение в 1,67 раза,  $p < 0,005$ ), концентрации белка в моче (снижение на 10%,  $p < 0,005$ ), экскреции белка (снижение на 5%,  $p < 0,005$ ), экскреции белка на 100 мл клубочкового фильтрата (снижение на 20%,  $p < 0,005$ ), экскреции креатинина (повышение в 1,67 раза,  $p < 0,005$ ).

Таким образом, действие тиоцетама в условиях повышенной минералокортикоидной активности по большинству параметров статистически значимо потенцируется: увеличивается диурез, экскреция натрия и калия, увеличивается клубочковая фильтрация и экскреция креатинина, по сравнению с действием тиоцетама без повышения минералокортикоидной функции почек. Действие Тиоцетама на фоне уменьшенной минералокортикоидной активности статистически значимо приводит к его более мягкому диуретическому эффекту, при этом уменьшается экскреция ионов натрия и экскреция ионов калия с мочой без достоверных изменений клубочковой фильтрации и экскреции креатинина. Следует отметить, что в данном опыте все показатели ионорегулирующей функции почек изменялись при введении тиоцетама почти так же, как и при отдельном введении верошпирона (разница между отдельными показателями до 10-15%).

И наоборот, в условиях пониженной минералокортикоидной активности сила воздействия тиоцетама на ионорегулирующую функцию почек меньше, по сравнению с его отдельным введением (см. схему):

**Обобщенная схема воздействия тиоцетама в условиях измененной минералокортикоидной активности в эксперименте**

|                       | Общий диурез | Экскреция ионов натрия | Экскреция ионов калия | Клубочковая фильтрация | Канальцевая реабсорбция | Экскреция креатинина |
|-----------------------|--------------|------------------------|-----------------------|------------------------|-------------------------|----------------------|
| тиоцетам              | ↑            | ↑                      | ↑                     | ↓                      | x                       | ↑                    |
| тиоцетам + верошпирон | ↑            | ↑                      | ↓                     | x                      | x                       | x                    |
| тиоцетам + кортинефф  | ↑            | ↑                      | ↑                     | ↑                      | ↑                       | ↑                    |

По данным литературы известно (1-5), что альдостерон увеличивает реабсорбцию натрия в клетках почечных канальцев, проникая из внеклеточной жидкости через базальную

плазматическую мембрану в цитоплазму клетки, где соединяется с рецептором, и образовавшийся комплекс попадает в ядро. В ядре стимулируется синтез ДРН-зависимой тРНК и активируется образование белков, необходимых для увеличения транспорта натрия (4,3). Альдостерон стимулирует синтез компонентов натриевого насоса, ферментов цикла Кребса и натриевых каналов, по которым натрий входит в клетку через апикальную мембрану из просвета канальца (6). Увеличение секреции калия под влиянием альдостерона обусловлено увеличением проницаемости апикальной мембраны для калия и поступления калия из клеток в просвет канальцев, при этом усиление синтеза натрий-калиевой АТФазы под влиянием альдостерона обеспечивает поступление калия в клетку из внеклеточной жидкости и способствует секреции калия. По данным исследований тиотриазолина (компонент тиоцетама), проведенных О.В. Герушем (2004) (7) было установлено, что тиотриазолин усиливает действие верошпирона на функции почек в эксперименте. По результатам проведенных нами экспериментов определено, что наоборот, тиоцетам в сочетании с верошпироном, снижает его эффект. В то же время, тиоцетам не только усиливает действие диуретического и натрийуретического действие минералокортикоидов, но и вдобавок к этому на фоне гиперкортицизма усиливает клубочковую фильтрацию, что может быть обусловлено появлением новых свойств тиотриазолина в сочетании с пирарцетамом. Это подтверждается также исследованием А.В.Садина и С.Ю.Штриголя (2001) (8), в которых приведено, что пирарцетам в эксперименте приводит к увеличению клубочковой фильтрации с почти двукратным приростом экскреции креатинина. Тиоцетам с такой точки зрения, вероятнее всего, приобрел новые свойства от комбинации тиотриазолина и пирарцетама, что в свою очередь может быть обусловлено сосудистым действием пирарцетама и объясняться не только влиянием альдостерона, но и другими факторами, как на уровне клубочка, так и канальцев.

### **Выводы:**

1. Тиоцетам в условиях повышенной минералокортикоидной активности приводит к потенцированию влияния минералокортикоидов на почки, увеличивая диурез с одновременным увеличением натрийуреза и повышением клубочковой фильтрации.
2. В условиях пониженной минералокортикоидной активности тиоцетам вызывает более мягкий диуретический эффект, уменьшая влияние верошпирона на салурез и не влияя на клубочковую фильтрацию.
3. Действие Тиоцетама по измененной активности минералокортикоидов базируется на приобретенных новых свойствах комбинации тиотриазолина и пирарцетама и не повторяет влияние тиотриазолина на функции почек.

**Перспективы дальнейших исследований.** Для более полной оценки влияния Тиоцетама на водно-солевой обмен следует провести оценку влияния Тиоцетама на водные сектора организма и содержание воды и электролитов в тканях органов.

### **References:**

1. *Perico N, Benigni A, Remuzzi G. Present and future drug treatments for chronic kidney diseases: evolving targets in renoprotection: Nat Rev Drug Discov, 2008, Vol. 7, N 11; 936-953.*
2. *Taira M, Toba H, Murakami M. et al. Spironolactone exhibits direct renoprotective effects and inhibits renal renin-angiotensin-aldosterone system in diabetic rats: Eur J Pharmacol, 2008, Vol. 589, N 1-3; 264-271.*
3. *Fujita T. Aldosterone in salt-sensitive hypertension and metabolic syndrome: J Mol Med, 2008, Vol.86, N 6; 729-734.*
4. *Adachi M, Kitamura K, Tomita K. Regulation of sodium and water balance by the kidney: Nippon Rinsho, 2005, Vol. 63, N 1; 45-50.*
5. *Verbalis JG. Control of brain volume during hypoosmolality and hyperosmolality: Adv Exp Med Bio, 2006, N 576; 113-129.*
6. *Glantz SA. Medical biological statistics: trans. From Eng. Moscow, Practice, 1998; 459.*
7. *Gerush OV. Influence Thiotriazoline on renal function and water-salt metabolism: Author. diss.k.med.n.-Kharkov, 2004; 32.*
8. *Sadin AV, Shtrigol SY. Influence Cavintonum and piracetam on renal function in rats with cerebral ischemia model, depending on the salt regime: Methodology floumetrii, 2001, Vol. 5; 197-209.*