УДК 615.22:547.857.4]:616-008.92

І.Г. Кишкан

Буковинський державний медичний університет, м. Чернівці

ВПЛИВ ТРЕНТАЛУ Й КСАНТИНОЛУ НІКОТИНАТУ НА ПОКАЗНИКИ ВОДНО-СОЛЬОВОГО ОБМІНУ

Ключевые слова: *трентал, ксантинолу нікотинат, водні сектори організму, розподіл води та електролітів у тканинах, щури.*

Резюме. *У дослідах на статевозрілих щурах доведено екстраренальну дію тренталу й ксантинолу нікотинату. Встановлено, що тривале (7 днів) уведення досліджуваних препаратів у дозі по 3 мг/кг сприяє зменшенню загального позаклітинного простору і перерозподілу рідини з інтерстицію в судинне русло. Обидва препарати зменшують гідро-фільність скелетних м'язів тварин, трентал також зменшує вміст води у тканині печінки, ксантинолу нікотинат - у тканині серця. Дове-дено вірогідне зменшення вмісту йонів натрію в тканинах нирок, печінки, скелетних м'язів і кишечника та виведення йонів калію з тканин печінки і товстої кишки під впливом досліджуваних препаратів.*

Вступ

Серед представників синтетичних диметилксантинів найбільш вживаними є добре відомі периферичні вазодилататори з гемореологічними властивостями трентал і ксантинолу нікотинат [4, 7, 8]. Попередніми нашими дослідженнями встановлена діуретична та натрійуретична дія цих препаратів, особливо, за умов збільшення об'єму позаклітинної рідини в організмі [2, 5, 6], коли активуються натрійуретичні чинники, зокрема, натрійуретичний гормон (НУГ), який відіграє важливу роль у регуляції водно-сольового гомеостазу [3, 9], об'єму циркулюючої крові, перерозподілі води та електролітів у водних секторах і тканинах організму. Робіт щодо впливу тренталу й ксантинолу нікотинату на розподіл води у водних секторах організму, гідрофільність тканин та вміст у них електролітів не виявлено, хоча можна думати, що зменшення об'єму рідини в організмі завдяки діуретичній та салуретичній дії метилксантинів може викликати зміни водних секторів, вмісту води й електролітів у тканинах організму.

Мета дослідження

Дослідити вплив тренталу й ксантинолу нікотинату на розподіл води в секторах організму, гідрофільність тканин та вміст у них йонів натрію й калію.

Матеріал і методи

Експериментальні дослідження виконані на 51 білих нелінійних щурах масою 120-180 г. Тваринам щоденно, впродовж 7 діб, внутрішньоочеревинно, вводили досліджувані препарати в умовно терапевтичних дозах: в одних серіях дослідів трентал ("Hochst", Туреччина), в інших - ксантинолу нікотинат ("Галичфарм", Львів) по 3 мг/кг. При проведенні експериментів дотримувалися вимог Європейської Конвенції щодо захисту лабораторних тварин (Страсбург, 1986).

Для з'ясування змін водних секторів в організмі тварин під впливом тривалого (7 діб) введення тренталу й ксантинолу нікотинату досліджували об'єм загальної позаклітинної рідини за натрію тіоціанатом, внутрішньо-судинного русла за допомогою синього Евансу (Т-1824) і за їх різницею розраховували об'єм інтерстиційного сектору. Концентрацію синього Евансу та натрію тіоцианату в плазмі крові визначали на ФЕК [1]. Усі три показники виражали у відсотках до маси тіла та в абсолютних величинах (мл).

Вміст води й електролітів у тканинах органів під впливом тривалого (7 діб) введення досліджуваних препаратів визначали у наважках внутрішніх органів - серця, печінки, нирок, тонкої і товстої кишки та скелетних м'язів. Наважки сирої тканини висушували до постійної маси в сушильній шафі при 800 С впродовж 3 днів [1]. Вміст йонів натрію й калію у тканинах органів визначали за методом Martorano J. Загальну воду розраховували за різницею початкової та після висушування маси тканини органів. Вміст води, іонів натрію та калію в досліджуваних тканинах виражали в мкл і мкмоль на 1 г сирої та сухої маси тканин. Статистичний аналіз результатів проведено методом параметричної статистики з використанням програми "Statgrafics" (США) і визначенням t-критерію Стьюдента.

Обговорення результатів дослідження

Проведеними дослідженнями встановлено, що тривале введення щурам тренталу і, дещо більшою мірою, ксантинолу нікотинату викликає вірогідне зменшення загального позаклітинного об'єму води. Щоб з'ясувати за рахунок якого із

© І.Г. Кишкан, 2014

секторів загального позаклітинного простору відбувається зменшення об'єму рідини в організмі ми вивчали характер і величину змін внутрішньосудинного та інтерстиційного секторів під впливом препаратів. Отримані дані свідчать, що трентал і ксантинолу нікотинат вірогідно збільшують на 26% - 35% об'єм внутрішньосудинного русла (табл. 1). Одночасне визначення об'єму загального позаклітинного та внутрішньосудинного просторів дає можливість розрахувати величину інтерстиційного сектору (різниця між об'ємом загального позаклітинного та внутрішньосудинного просторів).

Тривале введення досліджуваних ксантинових препаратів сприяє зменшенню об'єму позаклітинного простору за рахунок інтерстиційного сектора, який вірогідно зменшується під впливом тренталу на 19% ($p<0,05$), ксантинолу нікотинату - на 27% ($p<0,001$). Отже, трентал і ксантинолу нікотинат збільшують об'єм внутрішньосудинного русла за рахунок зниження його інтерстиційного сектора.

Враховуючи, що досліджувані препарати зумовлюють перерозподіл рідини в організмі тварин з інтерстицію в судинне русло і за даних умов може змінюватися вміст води й основних електролітів у тканинах серцевого м'яза, нирок, печінки, кишечнику, скелетних м'язів, тому в

Таблиця 1

Зміни загального позаклітинного простору та його секторів у щурів за умов тривалого (7 діб) введення тренталу й ксантинолу нікотинату (x Sx, n=7)

Показники	Контроль	Трентал	Ксантинолу нікотинат
Позаклітинний простір, % до маси тіла	43,85±1,092	37,72±1,127 p<0,05	34,56±0,647 p<0,001
Внутрішньосудинний простір, % до маси тіла	4,83±0,194	6,07±0,311 p<0,05	6,53±0,333 p<0,05
Інтерстиційний простір, % до маси тіла	39,02±0,925	31,65±1,281 p<0,05	28,64±0,632 p<0,001

наступних серіях досліджували гідрофільність тканин та вміст йонів натрію й калію в даних органах тварин після 7-денного введення тренталу й ксантинолу нікотинату. Проведені експерименти показали (табл. 2), що тривале введення тренталу й ксантинолу нікотинату зменшує вміст води в тканинах досліджуваних органів у тварин.

Трентал вірогідно зменшує на 28,4±1,237 мкл вміст води на 1 г сирої та на 263,4 ±17,342 мкл сухої тканини печінки порівняно з інтактними тваринами. Ксантинолу нікотинат вірогідно зменшує даний показник як на 1 г сирої (на 23,1±2,148

Таблиця 2

Вплив тривалого (7 діб) уведення тренталу й ксантинолу нікотинату на вміст води в тканинах органів у щурів (x Sx, n=10)

Умови досліду	Контроль	Трентал	Ксантинолу нікотинат
Вода, мкл на 1 г сирої тканини			
Серце	749,9 ± 3,89	737,6 ± 4,82	726, 8 ± 6,09*
Нирка	713,1 ± 12,88	724,6 ± 6,18	702,7 ± 5,95
Печінка	690,3 ± 5,27	661,9 ± 4,69*	682,1 ± 4,04
Тонка кишка	673,7 ± 18,19	668,7 ± 18,27	659,8 ± 10,97
Товста кишка	712,4 ± 14,91	714,9 ± 18,46	682,1 ± 13,65
Скелетний м'яз	752,23 ± 18,63	701,3 ± 20,41	689,6 ± 21,71
Вода, мкл на 1 г сухої тканини			
Серце	2975,5 ± 60,21	2792,2 ± 50,39	2770,3 ± 60,65*
Нирка	2561,2 ± 168,79	2607,9 ± 93,79	2374,6 ± 65,12
Печінка	2237,3 ± 59,13	1973,9 ± 26,31*	2139,21 ± 34,58
Тонка кишка	1942,2 ± 101,74	1937,4 ± 82,42	1885,9 ± 55,29
Товста кишка	2756,5 ± 150,92	2594,5 ± 197,34	2451,1 ± 138,71
Скелетний м'яз	2539,7 ± 46,39	2212,3 ± 124,84*	2141,8 ± 105,48*

Примітка: тут і надалі: * - вірогідність різниці показників, $p<0,05$

мкл), так і сухої (на 205,2 ±19,471 мкл) тканин серця у щурів. Щодо впливу метилксантинів на вміст води в скелетних м'язах щурів, то обидва препарати в 1,2 раза зменшують кількість води в перерахунку на 1 г сухої тканини порівняно з контролем (табл. 2). У тканині нирок трентал і ксантинолу нікотинат теж незначно зменшують вміст води в перерахунку як на 1 г сирої, так і сухої тканини. У товстій кишці препарати, навпаки, дещо збільшують (в 1,1 раза) виведення води в перерахунку на 1 г сухої тканини порівняно з інтактними тваринами без суттєвих змін гідрофільності тканин тонкої кишки.

Аналізуючи вплив тренталу й ксантинолу нікотинату на розподіл йонів натрію в тканинах органів (табл. 3) видно, що обидва препарати викликають вірогідне зменшення вмісту даного електроліту в тканинах нирок, печінки, кишечнику та скелетних м'язів.

Вміст йонів натрію в тканині серця під впливом препаратів суттєво не змінюється (t=1,89, n=20 і t=1,98 n=20 відповідно). Порівнюючи дію досліджуваних препаратів на вміст йонів натрію в різних тканинах органів видно, що під впливом обох препаратів даний показник найбільш виразно (в 1,5 раза) зменшується в тканині тонкої кишки щурів і дещо меншою мірою спостерігаємо екскрецію йонів натрію з товстої кишки тварин. У тканинах нирок та печінки вміст йонів натрію під впливом тренталу й ксантинолу нікотинату зменшується відповідно в 1,3-1,2 раза порівняно з контролем на 1 г сирої тканини і майже аналогічно на 1 г сухої тканини даних органів. Аналогічно зменшується вміст йонів натрію у скелетних м'язах.

Досліджувані ксантинові препарати також

Таблиця 3

Вплив тривалого (7 діб) введення тренталу й ксантинолу нікотинату на вміст йонів натрію в тканинах органів у щурів (x Sx, n=10)

Умови досліду	Контроль	Трентал	Ксантинолу нікотинат
Йони натрію, мкмоль на 1 г сирої тканини			
Серце	42,1 ± 1,55	37,7 ± 1,49	38,8 ± 1,49
Нирка	60,3 ± 3,79	47,3 ± 3,33*	48,5 ± 2,59*
Печінка	38,1 ± 1,82	31,83 ± 0,59*	29,07 ± 0,79*
Тонка кишка	66,5 ± 5,61	44,5 ± 2,36*	47,8 ± 4,99*
Товста кишка	57,6 ± 1,46	41,2 ± 2,15*	38,2 ± 1,47*
Скелетний м’яз	32,9 ± 1,43	25,5 ± 1,54*	24,5 ± 1,03*
Йони натрію, мкмоль на 1 г сухої тканини			
Серце	166,8 ± 5,50	149,1 ± 7,58	142,3 ± 4,98
Нирка	219,6 ± 12,27	169,9 ± 9,34*	162,1 ± 8,62*
Печінка	123,8 ± 4,11	94,99 ± 1,72*	91,45 ± 2,35*
Тонка кишка	223,2 ± 32,21	154,1 ± 10,27*	152,5 ± 11,34*
Товста кишка	197,1 ± 7,87	149,2 ± 7,73*	156,5 ± 5,94*
Скелетний м’яз	111,5 ± 5,43	89,7 ± 6,93*	77,3 ± 3,84*

впливають на вміст йонів калію в тканинах органів у тварин (табл. 4).

У серцевому м'язі, тканинах нирок та скелетних м'язів щурів трентал і ксантинолу нікотинат практично не змінюють вміст йонів калію. У печінці спостерігається вірогідне його зменшення в 1,2-1,4 раза під впливом тренталу й ксантинолу нікотинату відповідно. У тонкій кишці під впливом обох препаратів вміст даного електроліту, в перерахунку на 1 г сирої тканини, має незначну тенденцію до зменшення без суттєвих змін у перерахунку на 1 г сухої тканини. У товстій кишці, навпаки, як трентал, так і ксантинолу нікотинат вірогідно збільшують в 1,3 раза вміст йонів калію. У перерахунку на 1 г сухої тканини цей показник має тенденцію до збільшення.

Таким чином, у даному дослідженні встановлено екстраренальну дію тренталу й ксантинолу нікотинату, які збільшують об'єм внутрішньосудинного русла, зменшують гідрофільність тканин та вміст йонів натрію в тканинах нирок, печінки, кишечника. Екстраренальний механізм транспорту інтерстиційної рідини до внутрішньосудинного русла та зниження гідро-

фільності тканин опосередковується ендогенним НУГ, продукцію якого в організмі стимулюють досліджувані ксантинові препарати збільшуючи натрійуретичну активність плазми крові [5]. НУГ, крім впливу на нирки, є регулятором водно-сольового обміну й на рівні інших органів, зокрема кишечнику [6], що й забезпечує виведення йонів натрію з тканин досліджуваних органів.

Таблиця 4

Вплив тривалого (7 діб) введення тренталу й ксантинолу нікотинату на вміст йонів калію в тканинах органів у щурів (x Sx, n=10)

Умови досліду	Контроль	Трентал	Ксантинолу нікотинат
Йони калію, мкмоль на 1 г сирої тканини			
Серце	54,9 ± 3,55	52,4 ± 2,06	49,3 ± 2,71
Нирка	59,7 ± 1,78	54,6 ± 2,44	60,7 ± 2,64
Печінка	38,1 ± 1,82	31,83 ± 0,59*	29,07 ± 0,79*
Тонка кишка	135,4 ± 16,2	111,4 ± 6,78	114,9 ± 3,77
Товста кишка	76,8 ± 2,57	99,9 ±4,05*	103,5 ± 2,67*
Скелетний м'яз	90,3 ± 4,15	88,1 ± 4,65	82,2 ± 2,56
Йони калію, мкмоль на 1 г сухої тканини			
Серце	229,1 ± 14,82	200,1 ±10,59	191,3 ± 11,18
Нирка	206,2 ± 7,58	199,5 ± 6,27	204,3 ± 7,56
Печінка	123,8 ± 4,11	94,99 ± 1,72*	91,45 ± 2,35*
Тонка кишка	362,6 ± 35,62	359,9 ± 27,61	358,5 ± 16,74
Товста кишка	271,1 ± 12,24	309,5 ± 13,81	306,2 ± 7,21
Скелетний м'яз	300,5 ± 7,93	304,6 ± 17,37	287,6 ± 18,92

Висновки

1.Тривале введення тренталу й ксантинолу нікотинату сприяє перерозподілу рідини в організмі тварин з інтерстицію в судинне русло із зменшенням загального позаклітинного простору.

2.Досліджувані препарати зменшують гідрофільність тканин скелетних м'язів, трентал також зменшує вміст води в тканині печінки, ксантинолу нікотинат - у серцевому м'язі.

3.Трентал і ксантинолу нікотинат зменшують вміст йонів натрію в тканинах нирок, печінки, скелетних м'язів і кишечнику та збільшують виведення йонів калію з тканин печінки і товстої кишки.

Перспективи подальших досліджень

Експериментально встановлена екстраренальна дія тренталу й ксантинолу нікотинату має практичне значення за умов збільшення об'єму позаклітинної рідини в організмі (серцеві, ниркові набряки, гіпергідратація організму гіпертонічними розчинами) і дає підстави для подальших клінічних досліджень.

Література. 1.Берхин Е.Б. Методы экспериментального исследования почек и водно-солевого обмена / Е.Б. Берхин, Ю.И. Иванов. - М.: "Медицина", 1972. - 198 с. 2. Бойчук Т.М. Функціональний стан нирок за сумісного застосування ксантинолу нікотинату з L-аргініном / Т.М. Бойчук, І.Г. Кишкан // Бук. мед. вісник. - 2012. - Т.16, № 3 (63), Ч. 2. - С. 55-57. 3. Жураківська О.Ю. Натрійуретичні пептиди (НУП) - прогностичні та діагностичні можливості (огляд літератури) / О.Ю. Жураківська // Наукова періодика України. - 2009. - № 6. - С. 23-33. 4. Камчатнов П.Р. Хронические цереброваскулярные расстройства - современные подходы к лечению / П.Р. Камчатнов, Б.Б. Радыш, К.С. Глушков, А.В. Чугунов //Рус. мед. ж. - 2008. - Т. 16 (5). - С. 358-361. 5. Кишкан І.Г. До механізму натрійуретичної дії тренталу та ксантинолу нікотинату / І.Г. Кишкан, Р.Б. Косуба // Ліки. - 1998. - № 6. - С. 91-94. 6. Косуба Р.Б. Роль натрійуретичного фактора (гормону) у ренальній та екстраренальній (на рівні кишечника) екскреції йонів натрію з організму / Р.Б.Косуба, І.Г. Кишкан, О.М. Коровенкова // Клін. та эксперим. патол. - 2012. - Т. XI, № 3 (41). - С. 100-104. 7. Моисеев С.В. Лечение некоронарного атеросклероза: роль пентоксифиллина / С.В. Моисеев //Клин. фармакология и терапия. - 2010. - Т. 19 (4). - С. 56-60. 8. Richards M. Natriuretic Peptides: Updute on Peptide Release, Bioactivity, and Clinical Use / M. Richards // Hypertension. - 2007. - V. 50 (1). - P. 25-30. 9. Rodriguez-Morin M. Efficacy of pentoxifylline in the management of microalbuminuria in patients with diabetes / M. Rodriguez-Morin, F.Guerrero-Romero // Curr. Diabetes Rev. - 2008. - 4 (1). - 55-62.

ВЛИЯНИЕ ТРЕНТАЛА И КСАНТИНОЛА НИКОТИНАТА НА ПОКАЗАТЕЛИ ВОДНО-СОЛЕВОГО ОБМЕНА

И.Г. Кишкан

Резюме. В опытах на половозрелых крысах доведено экстраренальное действие трентала и ксантинола никотината. Установлено, что продолжительное (7 дней) введение исследуемых препаратов в дозе по 3 мг/кг способствует уменьшению внеклеточного пространства и перерас-

пределению жидкости с интерстиция в сосудистое русло. Оба препарата уменьшают гидрофильность скелетных мышц животных, трентал также уменьшает содержание воды в тканях печени, ксантинола никотинат - в ткани сердца. Доведено статистически достоверное уменьшение содержания ионов натрия в тканях почек, печени, скелетных мышц и кишечника, а также выведение ионов калия с тканей печени и толстой кишки под влиянием исследуемых препаратов.

Ключевые слова: трентал, ксантинола никотинат, водные пространства организма, распределение воды и електролитов в тканях, крысы.

TRENTAL AND XANTHINOL NICOTINATE INFLUENCE ON WATER-SALT METABOLISM INDICES

I.G. Kishkan

Abstract. Extrarenal action of trental and xanthinol nicotinate has been proved in experiments on sexually mature rats. It has been established that a long (for 7 days) administration of the preparations under study in the dosage of 3mg/kg contributes to the reduction of general extracellular space and redistribution of the liquid with intersticium into the vessel bed. Both preparations decrease hydrophilic property of the skeletal muscles of the animals, while trental also reduces water content in the liver tissue and xanthinol nicotinate - in the tissue of the heart. A significant reduction of the sodium ions content in the tissues of kidneys, liver, skeletal muscles and intestine as well as the removal of potassium ions from the tissues of liver and large intestine under the influence of the tested preparations have been demonstrated.

Key words: trental, xanthinol nicotinate, aqueous sectors of the organism, distribution of water and electrolytes in tissues, rats.

Bukovinian State Medical University (Chernivtsi)

Clin. and experim. pathol.- 2014.- Vol.14, №2 (48).-P.65-69.

Надійшла до редакції 19.05.2014

Рецензент – проф. Ю.Є. Роговий

© І.Г. Кишкан, 2014