

*І.Г.Кишкан, Р.Б.Косуба***ЗМІНИ ЕКСКРЕТОРНОЇ ФУНКЦІЇ НИРОК У ЩУРІВ НА
ФОНІ ТРЕНТАЛУ ТА КСАНТИНОЛУ НІКОТИНАТУ**Кафедра фармакології (зав. - проф. Р.Б.Косуба)
Буковинської державної медичної академії

Ключові слова: трентал, ксантинолу нікотинат, порівняльний вплив, спонтанний діурез.

Резюме. В експериментах на статевозрілих білих щурах вивчено порівняльний вплив синтетичних диметилксантинів - тренталу та ксантинолу нікотинату (3 мг/кг) на екскреторну функцію нирок за умов спонтанного діурезу. При тривалому введенні препаратів виявлено однотипність дії на функцію нирок - збільшення швидкості клубочкової фільтрації, зростання діурезу та екскреції основних електролітів. Однак більш помітна салуретична дія спостерігається на фоні введення ксантинолу нікотинату.

Вступ. Похідні ксантину досить часто використовуються в медицині завдяки широкому спектру фармакологічної активності [1, 3] та низькій токсичності [6, 8]. Природні диметилксантини (теофілін, теобромін) спочатку використовувались як діуретики. З 30-х років нашого століття почалось більш глибоке дослідження природних і синтетичних метилксантинів і клінічне використання їх бронхолітичних, серцево-судинних, антиалергічних, антиагрегаційних та антигіпоксичних ефектів [1, 5, 6, 8, 10-12]. В останні роки особливої популярності набули синтетичні похідні ксантину - пентоксифілін (трентал, агапурин) та ксантинолу нікотинат (компламін, теонікол) як судинорозширювальні засоби, які покращують периферичний кровообіг [1, 6, 8]. Трентал є препаратом вибору при порушеннях периферичного кровообігу ще й тому, що гальмує агрегацію тромбоцитів [1, 10]. Ксантинолу нікотинат поєднує в собі властивості як ксантинів, так і нікотинової кислоти, яка входить до його складу [8]. С дані, що при застосуванні цих синтетичних препаратів може змінюватися діурез [1, 5, 9], однак вплив тренталу і ксантинолу нікотинату на функцію нирок вивчено недостатньо.

Мета. Метою даного дослідження стало вивчення порівняльного впливу тренталу і ксантинолу нікотинату на екскреторну функцію нирок в експерименті за умов спонтанного діурезу.

Матеріали і методи. Проведено 3 серії дослідів на 24 статевозрілих білих щурах масою 140 - 160 г. Тварин утримували на постійному водно-харчовому режимі. В період дослідів щурів поміщали в спеціальні обмінні клітки, пристосовані для реєстрації кількості випитої води, споживаного зерна та виділеної сечі. Три перші доби перебування тварин у клітках були адаптаційні, в наступні 4 доби реєстрували контрольні показники питтєвої збудливості, спожитого зерна, виділеної сечі. Після цього тваринам протягом 7 діб внутрішньоочередово вводили ксантинолу

нікотинат - препарат вітчизняного виробництва (об'єднання "Львівфарм") - перша серія дослідів і трентал (фірма "Hoechst", Туреччина) - друга серія дослідів. Тварини щоденно отримували досліджувані препарати в однакових дозах (3 мг/кг на добу в об'ємі 0,5 мл/100 г). В такому ж об'ємі в контрольний період щурам вводили розчинник. Після закінчення введення препаратів за тваринами вели спостереження ще протягом 4 діб. Впродовж всього дослідів тварин щоденно зважували.

Концентрацію натрію і калію в плазмі крові та сечі визначали за допомогою полум'яної фотометрії на ФПЛ-1. Концентрацію креатиніну в сечі визначали за методом Фоліна із наступним колориметруванням зразків на спектрофотометрі КФК-2 [2]. Швидкість клубочкової фільтрації розраховували за кліренсом ендogenous креатиніну. Отримані результати статистично оброблені на мікрокалькуляторі "Електроніка МК-54" за програмами [4]. Обчислювали середні арифметичні величини (\bar{x}) та їх стандартні похибки ($S\bar{x}$). Достовірність отриманих змін (P) знаходили за таблицями Ст'юдента.

Результати та їх обговорення. Середні дані спостережень щодо впливу досліджуваних препаратів на питєву збудливість, апетит, масу тіла та добовий діурез наведено в таблиці. Як видно, апетит і питєва збудливість у щурів впродовж всього дослідів практично не змінювалися. Вірогідних змін в масі тіла тварин теж не було, хоча в кінці дослідів маса тіла зменшувалась. Якщо середньодобовий діурез мав тенденцію до зростання, то відносний діурез (відношення добового діурезу до питєвої збудливості) збільшувався вірогідно як під дією тренталу, так і ксантинолу нікотинату.

Таблиця 1

Вплив тривалого введення щурам тренталу і ксантинолу нікотинату на питєву збудливість, добовий діурез та масу тіла тварин ($\bar{x} \pm S\bar{x}$, $n = 8$)

Показники	Контрольний період	Трентал	Ксантинолу нікотинат
Споживання зерна в г/добу	20,38 ± 0,43	20,59 ± 0,45	20,77 ± 1,09
Споживання води в мл/добу	19,05 ± 0,61	18,62 ± 0,27	18,77 ± 0,21
Діурез в мл/добу	4,40 ± 0,12	4,96 ± 0,12	5,19 ± 0,11
Відносний діурез у відсотках	23,12 ± 0,30	26,61 ± 0,81 *	27,64 ± 1,09 *
Маса тіла тварин в г	151,52 ± 1,57	147,85 ± 3,03	147,60 ± 1,17

Примітка. * - зміни статистично вірогідні

Зміни добового діурезу і екскреції основних електролітів в динаміці експерименту наведено на рис. 1, 2. Після разового введення як тренталу, так і ксантинолу нікотинату добовий діурез та екскреція основних електролітів практично не змінювалися. Діуретичний ефект препаратів починав проявлятися з 3-го дня введення. Слід зазначити, що збільшення діурезу не супроводжувалось вірогідними змінами питєвої збудливості. Порівнюючи дію двох препаратів в подальшому, видно, що вірогідне зростання діурезу під дією тренталу спостерігається лише на п'яту добу введення і на сьому в 1,2-1,3 рази більше, ніж в контролі (рис.1).

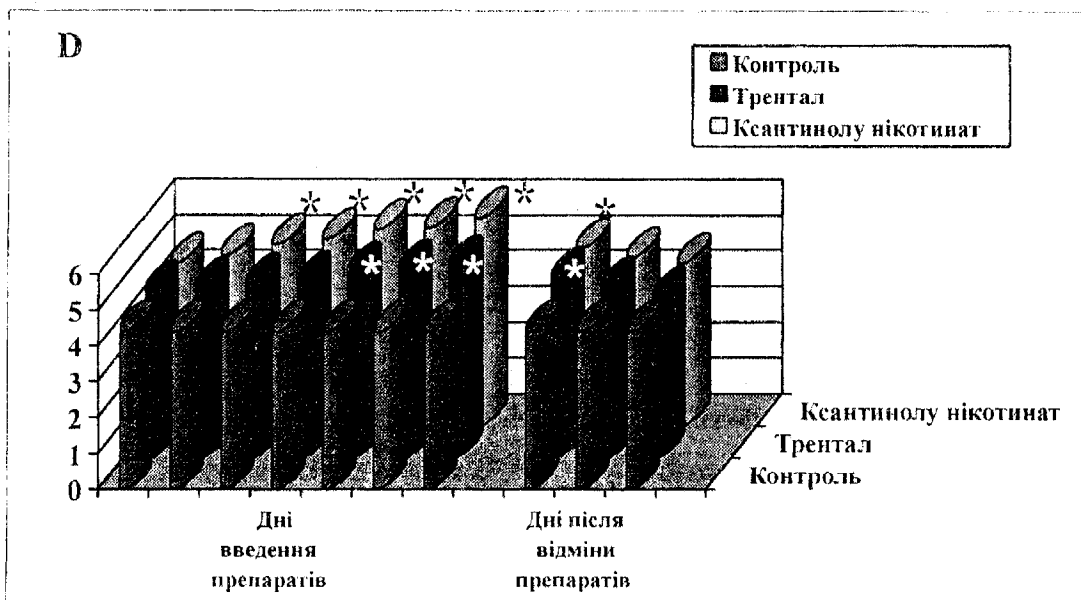


Рис. 1. Вплив тренталу і ксантинолу нікотинату на добовий діурез у щурів (мл). Контроль – середня величина за весь період спостереження; * - зміни статистично вірогідні.

Діуретичний ефект після введення ксантинолу нікотинату проявляється швидше, уже на третю добу збільшення діурезу статистично вірогідне. Екскреція натрію на фоні введення ксантинолу нікотинату теж зростає поступово і на сьому добу досягає $15,34 \pm 1,23$ мкмоль/добу, що більше від контрольного періоду в 1,7 рази (рис. 2). Під дією тренталу натрійурез вірогідно збільшується з четвертої доби введення і на сьому - екскреція натрію зростає в 1,4 рази, що складає $12,59 \pm 1,37$ мкмоль/добу. Порівняння натрійуретичної дії досліджуваних препаратів свідчить, що ксантинолу нікотинат більш виразно стимулює екскрецію натрію, його натрійуретична дія на 20 % вища, ніж у тренталу.

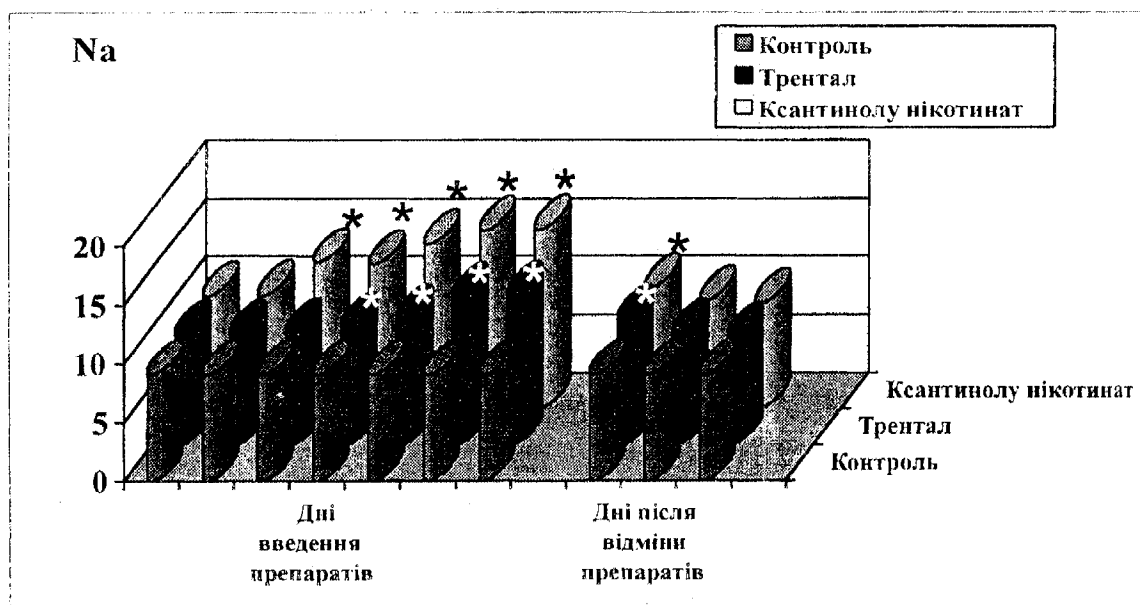


Рис. 2 Вплив тренталу і ксантинолу нікотинату на добову екскрецію натрію у щурів (мкмоль). Контроль – середня величина за весь період спостереження; * - зміни статистично вірогідні.

Із рис. 3 видно, що трентал і ксантинолу нікотинат сприяють виведенню іонів калію. Екскреція калію при тривалому введенні обох препаратів стало зростає в середньому на 60 %.

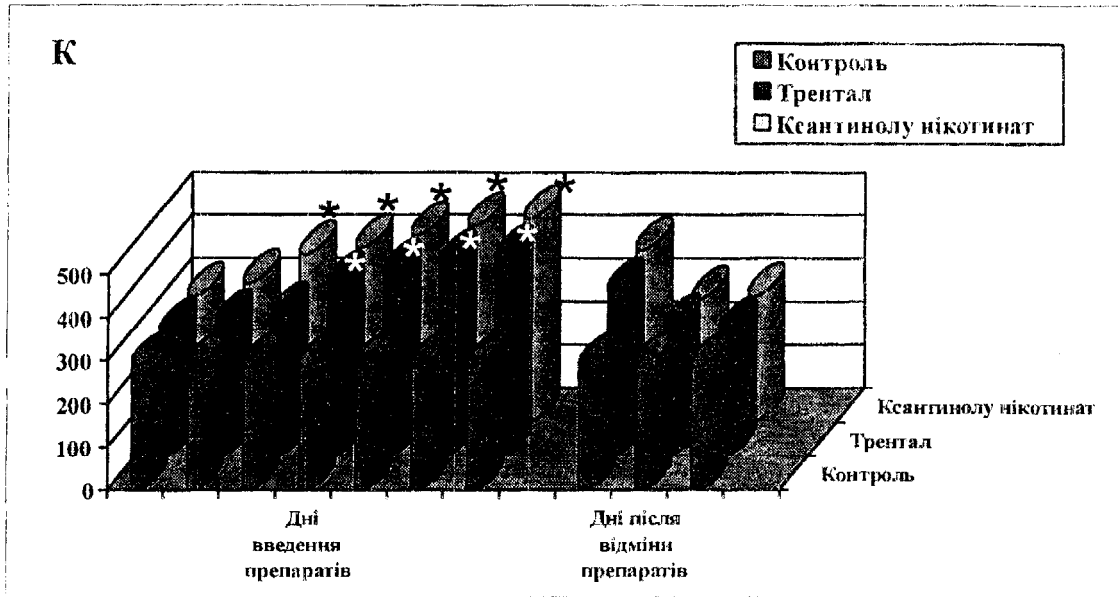


Рис. 3 Вплив тренталу і ксантинолу нікотинату на добову екскрецію калію у щурів (мкмоль). Контроль – середня величина за весь період спостереження; * - зміни статистично вірогідні.

Екскреція креатиніну (рис. 4) збільшується в 1,2 рази пропорційно зростанню діурезу. Зазначимо, що відмічені зміни зберігались ще добу після припинення введення препаратів. На другу добу показники діурезу, екскреції натрію, калію та креатиніну повернулись до рівня контрольних. За попередніми даними встановлено, що як трентал, так і ксантинолу нікотинат збільшують швидкість клубочкової фільтрації з $0,36 \pm 0,03$ мл/хв в контролі до $0,66 \pm 0,008$ та $0,71 \pm 0,02$ мл/хв відповідно в досліді.

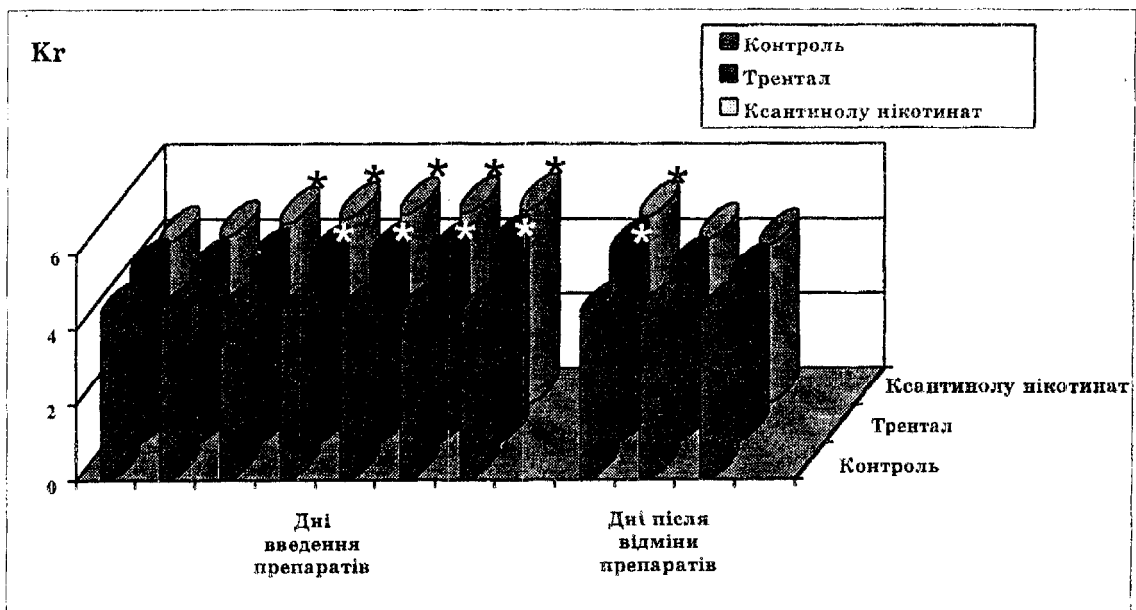


Рис. 4 Вплив тренталу і ксантинолу нікотинату на добову екскрецію креатиніну у щурів (мкмоль). Контроль – середня величина за весь період спостереження; * - зміни статистично вірогідні.

Можна думати, що провідне місце в механізмі діуретичної дії досліджуваних препаратів відіграє збільшення швидкості клубочкової фільтрації, що співпадає з даними літератури про вплив метилксантинів на клубочкову фільтрацію [1, 7].

Висновки.

1. Трентал і ксантинолу нікотинат в дозі 3 мг/кг проявляють помірний діуретичний та салуретичний ефекти при їх тривалому введенні.
2. У ксантинолу нікотинату салуретична дія більш виразна, ніж у тренталу.
3. Трентал і ксантинолу нікотинат в однаковій мірі збільшують екскрецію калію.

Література. 1. Колесник М.О., Лапчинська І.І. Вазоактивні препарати в лікуванні хворих на хронічний гломерулонефрит з нирковою недостатністю // Ліки. - 1995. - N 2. - С.61-65. 2. Берхин Е.Б., Иванов Ю.И. Методы экспериментального исследования почек и водно-солевого обмена. Барнаул. - 1972. - 193 с. 3. Влияние ксантинол-никотината на состояние аутоиммунитета и проницаемость капилляров у больных со стабильной стенокардией (Е.С.Атрошенко, И.С.Карпова, А.Б.Чещевик, Л.М.Калинина //Кардиология. - 1991. - Т.31, N 3. - С. 18-21. 4. Иванов Ю.И., Погорелюк О.Н. Обработка результатов медико-биологических исследований на микрокалькуляторах. М.: Медицина, 1990. - 217 с. 5. Использование трентала в комплексной терапии пиелонефрита (Пытель Ю.А., Золотарев И.И., Волкова В.С. и др. //Клиническое значение препарата трентал. - М.: Медицина, 1977. - С.48. 6. Кондэ Л.А. Фармакологические свойства пентоксифиллина и применение его в офтальмологии //Хим.-фармац. журн.-1986. - Т.20, N 4. - С.493-497. 7. Лебедев А.А., Кантария В.А. Диуретики. Куйбышев, 1976. -208 с. 8. Фармакологические свойства и клиническое применение ксантинола никотината (Машковский М.Д., Южаков С.Д., Абсава Т.И. и др. //Клин. медицина. - 1984. - N 11. - С.30-34. 9. Шойхет И.Н., Трейвиш В.С., Новикова Н.Н. Пентоксифиллин (трентал) в лечении хронического гломерулонефрита //Терапевт. арх. - 1986. - Т. 58, N 8. - С. 71-73. 10. Ambrus J.L., Ambrus C.M., Stadler S., Foubis C./Proteination of pro-urokinase, urokinase and streptokinase induced thrombolysis by aspirin, pentoxifylline and its metabolites //Fibrinolysis.- 1992. - N 6, N 2.- P.150. 11. Krysztopik R.J., Bentley F.R., Wilson M.A., Spain D.A., Garrison R.N. Vasomotor response to pentoxifylline mediates improved renal blood flow to bacteremia //Journal of Surgical Research.- 1996.- V. 63, N 1.- P. 17-22. 12. Tkacowa R., Tomori Z., Nistiarova A. Antyhypoxic potency of cerebroprotective drugs studied in a model of acute reversible respiratory failure //Biomed. biochim. acta.-1989. - V. 48, N 7. - P. 463 - 471.

CHANGES OF THE EXCRETORY FUNCTION OF RATS' KIDNEYS AGAINST A BACKGROUND OF TRENTAL AND KSANTINOL NIKOTINATE

I.G.Kishkan, R.B.Kosuba

Abstract. A comparative influence of synthetic dimethylxanthines - trental and ksantinol nicotinate (3 mg/kg) on the excretory renal function under conditions of spontaneous diuresis has been studied in experiments on puberal white rats. With the administration of the preparations for a long time the uniformity of their effect on the renal function has been found out an increase of the rate of glomerular filtration, a rise of the diuresis and excretion of basic electrolytes. But the most expressive saluretic action has been demonstrated against a background of the administration of ksantinol nicotinate.

Key words: trental, ksantinol nicotinate, comparative influence, spontaneous diuresis.

Bukovinian State Medical Academy (Chernivtsi)