



О.М. Коровенкова, Р.Б. Косуба

## Вплив сучасного комбінованого лікарського препарату Тіоцетам на розподіл води та катіонів в організмі експериментальних тварин

Буковинський державний медичний університет, м. Чернівці

**Ключові слова:** Тіоцетам, водні сектори організму вміст води й електролітів у тканинах.

**Ключевые слова:** Тіоцетам, водные сектора организма, содержание воды и электролитов в тканях.

**Key words:** Thioacetam, water sector of organism, water content and electrolytes in the tissues.

Експериментально встановлено, що Тіоцетам за курсового (7 діб) застосування призводить до статистично значущого зниження в організмі щурів вмісту загальної води з перерозподілом її позаклітинного сектора за рахунок зменшення обсягу міжклітинного (інтерстиційного) сектору. При цьому змінюється гідрофільність тканин і вміст у них іонів натрію і калію. Зменшується вміст іонів натрію в скелетному м'язі, серці, стінці товстої кишки з одночасним зменшенням вмісту іонів калію в стінці тонкої, товстої кишки й у скелетному м'язі.

Експериментально встановлено, что Тіоцетам при курсовом (7 дней) применении способствует снижению в организме крыс содержания общей воды с перераспределением ее внеклеточного сектора за счет уменьшения объема межклеточного (интерстиционного) пространства. При этом изменяется гидрофильность тканей и содержание в них ионов натрия и калия. Уменьшается содержание ионов натрия в скелетной мышце, сердце, стенке толстой кишки с одновременным уменьшением содержания ионов калия в стенке толстой, тонкой кишки и в скелетной мышце.

Established experimentally that thioacetam at course (7 days), contribute to the reduction the content of total water in rats with the redistribution of extracellular sector by reducing the volume of the intercellular (interstitial) space. Thus changing the hydrophilicity of the fabric and content of sodium and potassium ions was noted. Reducing content of sodium ions in skeletal muscle, heart, the wall of the colon with a simultaneous decrease in the amount of potassium ions in the wall of the colon, small intestine and skeletal muscle.

У процесі еволюції в живому організмі сформувались регуляторні системи для підтримки сталості осмолярності й об'єму позаклітинної рідини – внутрішнього середовища, в якому функціонують клітини організму. Відомо, що загальний вміст води в організмі дорослої людини в середньому складає 60% від маси тіла, з них позаклітинна (екстрацелюлярна) вода становить 20%, а внутрішньоклітинна (інтрацелюлярна) – 40%. Вода позаклітинного простору (сектору) неоднорідна, а отже можна виділити внутрішньосудинну (5% від маси тіла), міжклітинну (інтерстиційну) воду та воду лімфи (15% маси тіла). До інтерстиційного сектору належить і трансцелюлярна рідина – рідина серозних порожнин, синовіальних пазух, передньої камери ока, спинномозкова рідина, секретри сльозних залоз, секретри залоз шлунково-кишкового тракту, первинна сеча каналців нирок – обсяг якої разом складає лише 0,5–1% маси тіла [1].

Порушення водного обміну зазвичай відбуваються в поєднанні зі змінами електролітного обміну. Нормальною компенсаторною відповіддю на порушення гомеостазу рідини та електролітів є, у першу чергу, збереження об'єму внутрішньосудинної рідини та натрію плазми [7,8,10]. Водно-сольовий гомеостаз нирки підтримують через складні, взаємопов'язані механізми, регуляцію яких здійснюють багатокомпонентні системи [7,10], що забезпечують високу ефективність збереження сталого балансу іонів натрію і води в організмі. Порушення в системах регуляції можуть бути зумовлені як екстремальними чинниками, так і ураженням нирок [7,8,10]. При цьому, важливе значення мають концентрації основних осмотично активних електролітів (натрій,

калій) в органах, що беруть участь у процесах обміну води в організмі (нирки, кишечник). Окрім того, важливе значення у загальному балансі катіонів в організмі має їх вміст у міоцитах скелетних м'язів, серці, печінці. Попередніми дослідженнями [3] показано, що Тіоцетам підвищує діурез і має м'яку салуретичну дію. Однак, даних спеціальної літератури щодо впливу Тіоцетаму на розподіл води в секторах організму та вмісту електролітів в тканинах не виявлено.

### Мета роботи

Дослідити вплив Тіоцетаму на розподіл водних секторів організму та вміст води, натрію та калію в тканинах органів для можливостей прогнозування розширення показань його використання у клінічній практиці.

### Матеріали і методи дослідження

Для досягнення поставленої мети експериментальне дослідження проведено на статевозрілих нелінійних щурах-самцях масою 160–200 г, з дизайном за типом «випадок-контроль» і рандомізованим формуванням вибірки. Тварин отримано з віварію Буковинського державного медичного університету, де їх утримували зі сталим підтриманням температури, вологості і природною зміною освітлення. Утримання і маніпуляції з тваринами виконували згідно положень «Загальних етичних принципів експериментів на тваринах», затверджених першим національним конгресом з біоетики (Київ, 2001). Тварин розподілили на 2 групи: дослідну й контрольну, по 12 особин у кожній. Щурам дослідної групи вводили в шлунок Тіоцетам (корпорація «Артеріум») у дозі 250 мг/кг протягом 7 діб. Контрольну групи складали

тварини, яким в аналогічному обсязі вводили розчинник. За 10 днів до початку експерименту тварин переводили на стандартний за вмістом іонів натрію режим харчування (зерно пшениці) без обмеження доступу до води.

Розподіл води секторами організму оцінювали розрахунковим методом, відповідно до фізіологічних законів, виходячи з оцінки загальної води методом висушування, визначення об'єму позаклітинного сектора за натрію тіоціанатом (роданатом) та об'єму внутрішньосудинного сектора – за синім Еванса Т – 1824 за методикою, описаною у роботі [4]. Відповідно, об'єм інтерстиційного сектора (різниця між загальним позаклітинним сектором та об'ємом внутрішньосудинної рідини) та об'єм внутрішньоклітинного сектора (різниця між загальною водою та позаклітинним сектором) оцінювали розрахунковим методом. В органах визначали вміст іонів натрію та калію за методом Martorano [9]. Для цього наважку сирової тканини висушували до постійної маси в сушильній шафі при 80° за Цельсієм протягом 3 діб. Вміст іонів натрію і калію визначали з використанням полум'яного фотометра ФПЛ-1 і розраховували на 1 г сухої маси тканини. Кількість води розраховували за різницею маси тканини до та після висушування. Статистичну обробку результатів проводили за рутинними методами варіаційної статистики з використанням пакетів комп'ютерних програм Statistica 6.0 for Windows та QuattroPro 12.0 for Windows. Вірогідність різниці оцінювали за критерієм Стьюдента при рівні  $p < 0,05$  [1].

**Результати та їх обговорення**

**Вплив Тіоцетаму (250 мг/кг) на розподіл води в секторах організму щурів (в мл та % від маси тіла)**

Показник	Контроль (n=6)		Тіоцетам (n=6)	
	М±m, мл	%	М±m, мл	%
Загальна вода	121,18±2,14	73,00	113,92±2,01*	67,01*
Позаклітинний простір	42,18±1,14	25,41	36,14±1,18*	21,26*
Внутрішньоклітинний простір	79,00±0,91	47,59	77,78±2,14	45,75
Внутрішньосудинний сектор	8,19±0,13	4,93	9,18±0,21*	5,40*
Інтерстиціальний сектор	33,99±1,24	20,48	26,96±1,01*	15,86*

Примітка: \* – вірогідність різниці, порівняно з контролем –  $p < 0,05$ .

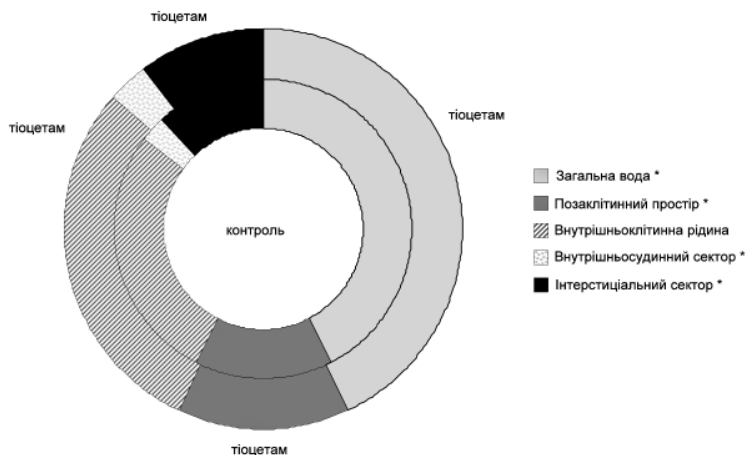


Рис. 1. Розподіл загальної води у секторах організму контрольної та дослідної (Тіоцетам) груп тварин.

Примітка: усі сектори сумовані як 100%, \* – вірогідність різниці –  $p < 0,05$ .

Проведеними дослідженнями встановлено вірогідні відмінності в розподілі загальної води секторами (просторами) у тварин, яким протягом 7 днів вводили Тіоцетам, порівняно з контрольними тваринами. Такі відмінності стосуються як об'єму загальної води, так і розподілу її в позаклітинному, внутрішньосудинному та інтерстиційному (міжклітинному) секторах організму тварин (табл. 1).

Так, при курсовому введенні Тіоцетаму тваринам відбувся перерозподіл внутрішньоклітинної та позаклітинної рідини на фоні зменшення загальної води. Якщо в контрольній групі тварин вміст загальної води складав 73% від середньої маси тіла, то у тварин, яким вводили Тіоцетам, він зменшився майже на 6%. Таке зменшення вмісту загальної води, скоріше за все, можна пояснити діуретичною дією Тіоцетаму та перерозподілом водних секторів під його впливом.

Об'єм внутрішньоклітинного сектора в контрольній і дослідній групах відрізнявся на 1,22 мл (1,84%), така різниця виявилась невірогідною (рис. 1).

Вірогідна різниця між цими групами визначалась саме в обсязі позаклітинної рідини. Якщо у контрольній групі позаклітинний сектор складав 25,41%, то в групі з Тіоцетамом він зменшився і склав 21,26%. Різниця в 6,04 мл (4,15%) була статистично вірогідною ( $p < 0,05$ ), що свідчить про дегідратаційні властивості препарату.

При визначенні змін об'єму позаклітинного простору суттєве значення надається його розподілу [6,10]. При виникненні певних патологічних станів відбувається

Таблиця 1

перехід рідини з внутрішньосудинного збільшеного русла в інтерстиційний простір і навпаки. Особливо важливим це може бути при лікуванні гострої цереброваскулярної патології (боротьба з набряком мозку) та при лікуванні хронічної серцево-судинної недостатності високого ступеня [5,7]. При введенні експериментальним тваринам Тіоцетаму (табл. 1, рис. 1) відбувалось зменшення води в інтерстиційному секторі (на  $7,03 \pm 0,23$  мл (4,62%),  $p < 0,05$ ) при майже незміненому обсязі води у внутрішньосудинному руслі (збільшення на 0,99 мл (0,47%),  $p < 0,05$ ).

Отже, на фоні тривалого введення Тіоцетаму експериментальним тваринам встановлено, що препарат зменшує об'єм загальної води за рахунок перерозподілу поза- та внутрішньоклітинної рідини зі зменшенням об'єму інтерстиційного сектора. Зменшення загальної води за рахунок перерозподілу позаклітинного сектора зі зменшенням розрахованого об'єму інтерстиційної води, що виявлено після тривалого введення Тіоцетаму, є статистично вірогідним, порівняно з контролем. Об'єм внутрішньосудинного простору при цьому незначно зріс, а об'єм внутрішньоклітинного сектора залишився незмінним.

Для повнішої оцінки впливу Тіоцетаму на водно-сольовий обмін проведено серію дослідів з визначення вмісту води, натрію та калію в деяких тканинах внутрішніх органів після курсового (7 днів) введення препарату (табл. 2).

Таблиця 2

**Вміст води та електролітів  
(в розрахунку на 1 г сухої тканини)  
у тканинах органів щурів на фоні курсового  
введення Тіоцетаму (250 мг/кг)**

Показник	Контроль (n=6)	Тіоцетам (n=6)
Нирка		
Вода, мкл/г	$589,96 \pm 29,19$	$615,85 \pm 26,62$
Натрій, мкмоль/г	$1024,44 \pm 159,00$	$901,19 \pm 78,51$
Калій, мкмоль/г	$137,73 \pm 36,12$	$102,67 \pm 15,04$
Печінка		
Вода, мкл/г	$561,25 \pm 41,28$	$569,76 \pm 32,03$
Натрій, мкмоль/г	$690,29 \pm 262,08$	$524,31 \pm 58,48$
Калій, мкмоль/г	$124,39 \pm 13,76$	$115,01 \pm 9,14$
Серце		
Вода, мкл/г	$636,18 \pm 34,00$	$685,99 \pm 15,60^*$
Натрій, мкмоль/г	$962,57 \pm 157,65$	$781,81 \pm 63,87^*$
Калій, мкмоль/г	$119,34 \pm 13,91$	$104,02 \pm 12,90$
Тонка кишка		
Вода, мкл/г	$505,87 \pm 30,64$	$526,66 \pm 56,38$
Натрій, мкмоль/г	$991,90 \pm 76,33$	$895,06 \pm 127,06$
Калій, мкмоль/г	$181,27 \pm 21,66$	$136,87 \pm 18,22^*$
Товста кишка		
Вода, мкл/г	$558,35 \pm 25,34$	$611,27 \pm 46,07^*$
Натрій, мкмоль/г	$1030,57 \pm 266,31$	$766,94 \pm 60,95^*$
Калій, мкмоль/г	$171,66 \pm 36,81$	$118,25 \pm 12,45^*$
Скелетний м'яз		
Вода, мкл/г	$486,75 \pm 51,28$	$636,25 \pm 38,45^*$
Натрій, мкмоль/г	$615,96 \pm 68,51$	$448,10 \pm 61,11^*$
Калій, мкмоль/г	$184,12 \pm 48,85$	$120,79 \pm 21,25^*$

Примітка: \* – вірогідність різниці, порівняно з контролем –  $p < 0,05$ .

За результатами проведених досліджень визначено вірогідну різницю в розподілі води й основних електролітів у тканинах таких органів, як нирки, печінка, серце, кишечник (товстий, тонкий і його відділи) та в скелетному м'язі (м'яз стегна). Такі зміни можуть навести на думку про причину й наслідки діуретичної дії Тіоцетаму в цілісному організмі й слугувати підґрунтям для використання його у складі комплексної терапії як засобу з додатковою діуретичною дією.

Виявилось, що вміст води в досліджуваних органах тварин, яким вводили Тіоцетам, був дещо вищим, ніж в контрольній групі (рис. 2), однак вірогідні відмінності виявлено лише в скелетному м'язі (збільшення на 30,71%), серці (збільшення на 7,82%) і в товстій кишці (збільшення на 9,47%). Доцільно зазначити, що підвищеному рівню обмінних процесів у клітинах відповідає і підвищений вміст у них води [2].

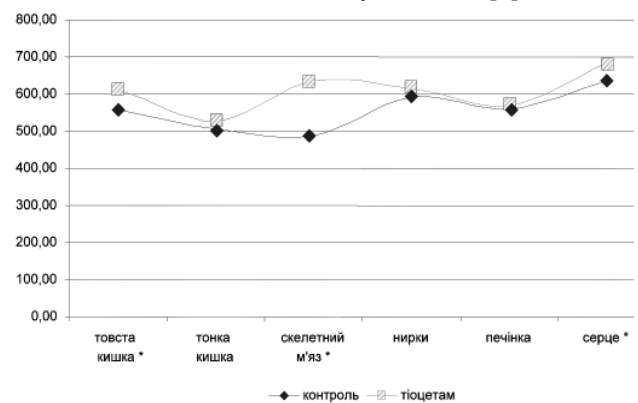


Рис. 2. Вміст води (мкл/г сухої тканини) в органах щурів після 7-денного введення Тіоцетаму.

Примітка: \* – вірогідність різниці з контролем,  $p < 0,05$ .

Вміст іонів натрію в органах тварин після тривалого введення Тіоцетаму був у цілому нижчим, ніж у групі контрольних тварин (рис. 3). Вірогідні зміни спостерігали в стінці товстої кишки (зменшення на 34,36%), скелетному м'язі (зменшення на 37,46%) та серці (зменшення на 23,12%).

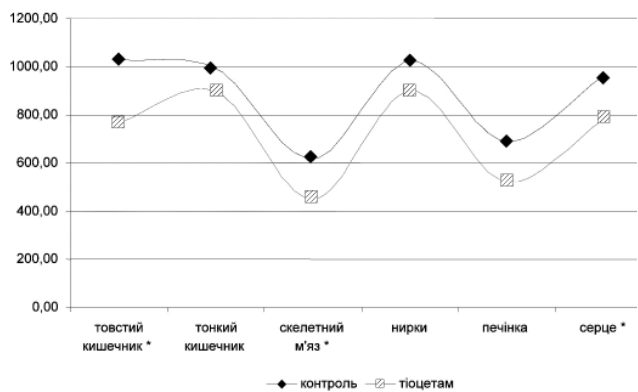


Рис. 3. Вміст іонів натрію (мкмоль/г сухої тканини) в органах щурів після 7-денного введення Тіоцетаму.

Примітка: \* – вірогідність різниці  $p < 0,05$ .

Вміст іонів калію в тканинах органів дослідних тварин, яким вводили Тіоцетам, був також нижчим, ніж у контрольній групі тварин (рис. 4). Вірогідні зміни спостерігали в стінці товстої кишки (зменшення на 45,16%), тонкої кишки (зменшення на 32,43%) і найбільш виразно – у скелетному м'язі (зменшення на 52,42%).

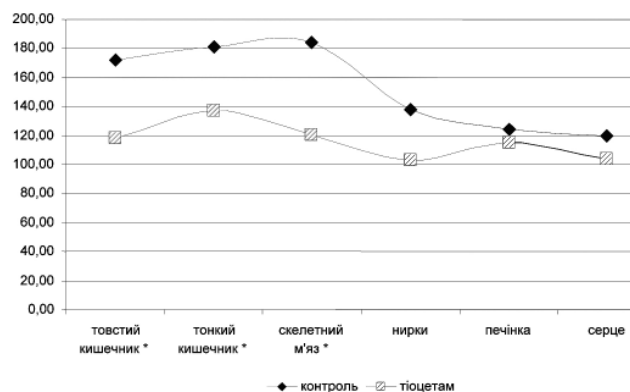


Рис. 4. Вміст іонів калію (мкмоль/г сухої тканини) в органах щурів після 7-денного введення Тіоцетаму.

Примітка: \* – вірогідність різниці порівняно з контролем –  $p < 0,05$ .

Отже, в результаті дослідження встановлено, що тривале застосування Тіоцетаму призводить до статистично значущого підвищення вмісту води у товстій

кишці (майже на 1/10), скелетному м'язі (більше ніж на 1/3) та серці (майже на 8%) з одночасним зниженням вмісту іонів натрію у цих органах (на 1/3, порівняно з контролем) та зниженням іонів калію в товстій кишці, скелетному м'язі (майже на 1/2) та стінці тонкої кишки (на 1/3, порівняно з контролем).

Звичайно, для повнішої оцінки та з'ясування походження такої дії препарату доцільно провести порівняння впливу складових Тіоцетаму (гіотріазолін та пірацетам) на водні сектори організму та вміст води та електролітів у тканинах органів тварин.

## Висновки

1. Тіоцетам за тривалого (7 днів) застосування призводить до статистично значущого зниження в організмі щурів вмісту загальної води з перерозподілом її позаклітинного сектора за рахунок зменшення об'єму міжклітинного (інтерстиційного) простору.

2. На фоні тривалого застосування Тіоцетаму змінюється гідрофільність тканин організму і вміст у них іонів натрію і калію. Зменшується вміст іонів натрію в скелетному м'язі, серці, стінці товстої кишки з одночасним зменшенням вмісту іонів калію в стінці тонкої, товстої кишки і в скелетному м'язі.

## Література

1. Гланц С. Медико-биологическая статистика / Гланц С.; пер. с англ. – М.: Практика, 1998. – 459 с.
2. Жалко-Титаренко В.Ф. Водно-электролитный обмен и кислотно-основное равновесие в норме и при патологии / В.Ф. Жалко-Титаренко – К., «Здоровья», 1989. – 200 с.
3. Коровенкова О.М. Порівняльний вплив одноразового введення тіоцетаму та його компонентів на функцію нирок / О.М. Коровенкова, Р.Б. Косуба // Клінічна та експериментальна патологія. – 2007. – Т. 6, №3. – С. 56–60.
4. Пішак В.П. Прогінабрюкова дія тіотріазоліну та його вплив на вміст води та іонів натрію у внутрішніх органах / В.П. Пішак, О.В. Геруш, Ю.Є. Роговий // Вісник фармації. – 2005. – №2 (42). – С. 75–78.
5. Терапевтическая эффективность нового церебропротективного и ноотропного препарата тиоцетам в остром периоде тяжелой ЧМТ / Д.А. Середя, Ю.К. Дейниченко, И.Ф. Беленичев и др. // Медицина неотложных состояний. – 2006. – №2. – С. 87–89.
6. Шейман А. Джеймс Патологическая физиология почки / Джеймс А. Шейман.; пер. с англ. – 2-е изд., испр. – М. – СПб.: «Издво БННДМ», «Невский Диалект», 1999. – 206 с.
7. Adachi M. Regulation of sodium and water balance by the kidney / M. Adachi, K. Kitamura, K. Tomita Regulation of sodium and water balance by the kidney // Nippon Rinsho. – 2005. – Vol. 63, №1. – P. 45–50.
8. Davenport A. The Brain and the Kidney-Organ Cross Talk and Interactions / A. Davenport // Blood Purif. – 2008. – Vol. 26, №6. – P. 526–536.
9. Martorano J.J. // J. Lab. a Clin. Med. – 1958. – V.51, №3. – P. 479–483.
10. Verbalis J.G. Control of brain volume during hypoosmolality and hyperosmolality / J.G. Verbalis // Adv Exp Med Biol. – 2006. – №576. – P. 113–129.

## Відомості про авторів:

Косуба Р.Б., д. мед. н., професор каф. фармації БДМУ.

Коровенкова О.М., асистент каф. фармації БДМУ.

## Адреса для листування:

Коровенкова Оксана Миколаївна. 58001, м. Чернівці, вул. Богомольця, 2.

Тел.: (067) 372 49 70.