

## ВПЛИВ ХІНОКАРБУ НА РОЗВИТОК АДРЕНАЛІНОВОГО НАБРЯКУ ЛЕГЕНІВ У МИШЕЙ

О.І.Набока, Ю.В.Вороніна, С.З.Хуарі, А.В.Мигаль

Національний фармацевтичний університет

*Ключові слова:* похідні хінолін-5-карбонової кислоти; хінокарб; дегідратаційна дія; набряк легенів; *in vivo*

*Представлені результати вивчення дегідратаційної дії хінокарбу — похідного хінолін-5-карбонової кислоти, отриманого в умовах напівзбільшеного синтезу на кафедрі фармацевтичної хімії НФаУ під керівництвом д.х.н., проф. І.В.Українця. В досліді встановлено, що в дозах 10 мг/кг, 30 мг/кг, 50 мг/кг і 100 мг/кг хінокарб виявляє дегідратаційну дію на моделі адреналінового набряку легенів у мишей. Найбільш ефективною є доза 10 мг/кг. Хінокарб в указаній дозі має виразний захисний протинабряковий ефект, показником чого є зменшення розміру легеневого коефіцієнта відповідно у 1,6 рази в порівнянні з набряком без уведення субстанції. Заслуговує на увагу те, що у частини лабораторних тварин, які отримували попередньо хінокарб у дозі 10 мг/кг, набряк легенів був відсутній і розмір легеневого коефіцієнта наближався до інтактного контролю. Виразність і тривалість дегідратаційної дії хінокарбу в указаній дозі незначно поступається відповідним ефектам референс-препарату гіпотіазиду в дозі 100 мг/кг. Реалізація протинабрякових ефектів нової субстанції супроводжується збільшенням виживання тварин у дослідних групах, що вигідно відрізняє її від референтного препарату.*

У сучасній медицині лікування великої кількості захворювань неможливо уявити без терапії діуретиками [1, 11]. За останні десятиліття вони зайняли одне з провідних місць у лікуванні гіпертонічної хвороби, хронічної серцевої недостатності, хвороб нирок, набрякових станів різної етіології і локалізації [5, 6]. Відомо, що набряк легенів являє собою одне з найтяжчих ускладнень багатьох захворювань, хірургічних втручань, травм грудної клітини та ін. [10]. Набряк легенів є наслідком порушення в них водно-сольового обміну, в результаті чого трансудація не врівноважується резорбцією і супроводжується накопиченням рідини, а також іонів натрію в інтерстиціальній тканині і альвеолах [4]. Реальна загроза розвитку набряку легенів існує при гострому інфаркті міокарда і хронічній серцевій недостатності [2, 8].

На етапі скринінгової серії дослідів з вивчення діуретичної ак-

тивності 51 похідного хінолін-5-карбонової кислоти, синтезованих на кафедрі фармацевтичної хімії Національного фармацевтичного університету під керівництвом д.х.н., професора І.В.Українця, була відібрана сполука під шифром ND-41 (умовна назва "Хінокарб"), яка виявила виражену діуретичну активність і має низькі параметри токсичності [9]. У попередніх досліді встановлено, що хінокарб у дозі 10 мг/кг, тобто в 4 рази меншій, ніж у гіпотіазиду, чинить виразний і практично рівний еталонному препарату діуретичний ефект. Мета роботи — вивчення дегідратаційної дії нової сполуки в експериментальних тварин. Дослідження проведені на кафедрі біологічної хімії НФаУ.

### Матеріали та методи

Дегідратаційну дію хінокарбу вивчено на моделі адреналінового набряку легенів у мишей. Адреналіновий набряк легень більшістю авторів розглядається як

гемодинамічний, пов'язаний із порушенням легеневого кровообігу і нормального розподілення крові між малим та великим колом кровообігу, а також як пов'язаний із спазмом капілярів [7]. Експериментальні дослідження виконані на білих нелінійних статевозрілих мишах масою 18-25 г. Тварини вирощені у розпліднику віварію ЦНДЛ НФаУ. Протягом експерименту з тваринами поводитися згідно з Міжнародними принципами Європейської конвенції про захист хребетних тварин, яких використовують для експериментів і інших наукових цілей (Страсбург, 18.03.1986). Набряк легенів у лабораторних тварин викликали внутрішньоочеревинним уведенням офіціального (0,1%) розчину адреналіну в дозі 0,1 мг на 10 г маси тіла. Хінокарб мишам вводили внутрішньошлунково в дозах 10 мг/кг, 30 мг/кг, 50 мг/кг і 100 мг/кг (доза ЕД<sub>50</sub> і дозах, які перевищують у 3, 5 і 10 разів ЕД<sub>50</sub>) за 20 і 1 годину до моделювання набряку. За станом тварин спостерігали протягом 1 години, після чого їх виводили з досліду під ефірним наркозом, легені ре-

Таблиця

**Дегідратаційна дія хінокарбу на моделі адреналінового набряку  
легенів у мишей ( $X \pm S_x$ ),  $n = 48$**

Умови досліджу	Тварини, які загинули, %	Доза препарату, мг/кг	Маса легенів, г/100 г	Легеневий коефіцієнт	Дегідратаційний ефект, %
Інтактний контроль	—	—	0,84±0,02	0,008	—
Контрольний набряк	75	—	1,67±0,05	0,017	—
Хінокарб	—	10	1,06±0,04*	0,011	36,5
	—	30	1,30±0,05	0,013	22,2
	8	50	1,44±0,07	0,014	13,8
	17	100	1,45±0,07	0,015	13,2
Гіпотіазид	17	50	1,41±0,07	0,014	15,6
	8	100	1,00±0,05*	0,010	41,2

Примітка: \* —  $p < 0,001$  у порівнянні з контролем на набряк.

тельно оглядали, витягали та зважували. Ступінь виразності набряку легенів оцінювали за виживанням тварин, зовнішнім виглядом органу, а також за легенеvim коефіцієнтом, що являє собою відношення маси легень до маси тіла тварини. Поряд з цим визначали вміст води в легенях шляхом його висушування до постійної маси при температурі 105°C в сушильній шафі. Вміст води розраховували як різницю між вологою і сухою масою легень у мг і %. Препаратом порівняння обрано гіпотіазид у дозах 50 мг/кг і 100 мг/кг [3].

### Результати та їх обговорення

Результати проведених нами експериментальних досліджень свідчать про те, що у всіх тварин з контрольною патологією відразу після ін'єкції адреналіну спостерігали рухливу збудливість, прискорення дихання, яке потім переходило в задишку. Через декілька хвилин у більшості мишей розвинулася адинамія, задишка ставала сильнішою, потім починалися судоми. Через 10-20 хв у контрольній групі загинуло 7 шурів, усього за весь період спостереження загинуло 9 тварин, що становило 75 % (табл.). При розтині у мишей контрольної групи були виявлені ознаки набряку легень: легені довшо не спадали, мали збільшений об'єм, світло-рожеві ділянки чергувалися з тем-

но-червоними застійними або геморагічними. Легеневий коефіцієнт у групі тварин з модельною патологією був у 2 рази вищим у порівнянні з інтактною (у середньому цей показник складав 0,017, тоді як у інтактних тварин — 0,008). Отримані результати збігаються з даними літератури [7].

У групі мишей, яким вводили хінокарб у дозі 50 мг/кг і 100 мг/кг, клінічні ознаки набряку були менш вираженими. Також значно меншою, ніж у контролі була загинув тварин — 8% і 17% відповідно. При цьому миші гинули в пізніші строки — через 50 хвилин після уведення адреналіну, тоді як у контролі цей строк складав 10-20 хв. При розтині тварин встановлено, що патологічні зміни в легенях були менш вираженими, їх маса коливалася в межах 1,44-1,45 г/100 г маси тварини.

У мишей, яким попередньо вводили хінокарб у дозах 10 мг/кг і 30 мг/кг, не загинула жодна тварина. Стан тварин незначно відрізнявся від мишей інтактної групи. Розтин тварин і наступне зважування легень показало, що хінокарб у дозі 10 мг/кг має виражений захисний протинабряковий ефект, показником чого є зменшення розміру легеневого коефіцієнта відповідно в 1,6 рази в порівнянні з набряком без уведення субстанції. Слід підкреслити, що у частини лабораторних тварин, які отримували попередньо хінокарб у дозі 10 мг/кг, на-

бряк легень був відсутній і розмір легеневого коефіцієнта наближався до інтактного контролю.

У групі мишей, яким попередньо вводили гіпотіазид у дозах 50 мг/кг і 100 мг/кг, ми також спостерігали зовнішні прояви набряку легень, однак їх виразність була значно меншою та протягом однієї години спостереження загинуло 17% і 8% мишей відповідно. Маса вологих легень була збільшена в 1,68 і 1,19 рази відповідно.

Таким чином, за результатами досліджень випробовувана субстанція хінокарб у дозі 10 мг/кг володіє досліджуваною дегідратаційною дією, вираженість і тривалість якої в указаній дозі незначно поступається відповідним ефектам референс-препарату гіпотіазиду в дозі 100 мг/кг. Реалізація протинабрякових ефектів нової субстанції супроводжується збільшенням виживання тварин у дослідних групах, що вигідно відрізняє її від референтного препарату.

### ВИСНОВКИ

1. Найбільш виразна дегідратаційна дія при введенні хінокарбу спостерігається в дозі 10 мг/кг, вираженість і тривалість якої незначно поступається відповідним ефектам референс-препарату гіпотіазиду в дозі 100 мг/кг.

2. Реалізація протинабрякових ефектів нової субстанції супроводжується збільшенням виживання тварин у дослідних групах, що вигідно відрізняє її від референтного препарату.

## ЛІТЕРАТУРА

1. Брюханов В.М., Зверев Я.Ф. Побочные эффекты современных диуретиков. — Новосибирск, 2000. — С. 14-16.
2. Джанашия П.Х., Шевченко Н.М., Олишевко С.В. Неотложная кардиология. — М.: Изд-во БИНОМ, 2008. — С. 76.
3. Машковский М.Д. Лекарственные средства. — 15-е изд., перераб., испр. и доп. — М.: РИА “Новая волна”, 2008. — 1206 с.
4. Набока О.І. // Ліки. — 2007. — №3-4. — С. 44-46.
5. Руководство по скорой медицинской помощи / Под ред. С.Ф.Багненко, А.Л.Верткина, А.Г.Ми-рошниченко, М.Ш.Хубутии. — М.: ГЭОТАР-Медиа, 2007. — С. 148.
6. Руководство по интенсивной терапии / Под ред. А.И.Трещенского, Ф.С.Глумчера. — К.: Вища шк., 2004. — С. 67.
7. Терещенко С.Н., Джагани Н.А., Жук М.Ю., Жиров И.В. Отек легких: диагностика и лечение на догоспитальном этапе: Метод. рекоменд. — Кафедра СМП МГМСУ, 2007. — С. 32.
8. Терещенко С.Н., Жиров И.В. Лечение неотложных состояний в кардиологии: Метод. рекоменд. — Кафедра СМП МГМСУ, 2007. — С. 129.
9. Украинаец И.В., Голик Н.Ю., Шемчук А.Л. и др. //Химия гетероциклических соединений. — 2011. — №7. — С. 1009-1017.
10. Croeneveki A.B. //Vascul. Pharmacol. — 2002. — Vol. 39, №4-5. — P. 247-256.
11. Diehl M., Manolopoulou M., Risse J.H. et al. //Eur. J. Nucl. Med. And Mol. Imag. — 2002. — Vol. 29, Ap. 1. — P. 262.

Адреса для листування: 61002, м. Харків,  
вул. Мельникова, 12. Тел. (57) 706-30-99.  
Національний фармацевтичний університет

Надійшла до редакції 12.09.2011 р.