

УДК 616.24-005.98:547.757

Т. І. Тюпка, А. Ю. Маркіна, Н. М. Кононенко, А. О. Мінаєва

*Національний фармацевтичний університет*

## ВПЛИВ ІНДОЛІНОРЕНУ НА СТУПІНЬ ГІДРАТАЦІЇ ЛЕГЕНЕВОЇ ТКАНИНИ ПРИ ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНОМУ НАБРЯКУ ЛЕГЕНЬ

*У дослідженні на щурах встановлено, що застосування нового похідного 2-оксоіндоліну з діуретичними властивостями – індолінорену при експериментальному гемодинамічному набряку легень зменшує ступінь гідратації легеневої тканини. У порівнянні з гіпотіазидом індолінорен чинить більш виражений протинабряковий ефект, про що свідчить достовірне зниження легеневого коефіцієнту та збільшення сухого залишку легеневої тканини при експериментальному набряку легень.*

*Ключові слова:* діуретики; набряк легень; легеневий коефіцієнт

### ВСТУП

Набряк легень – це тяжке ускладнення найрізноманітніших захворювань, пов'язане з надлишковим пропотіванням тканинної рідини на поверхню дифузійної альвеолярно-капілярної мембрани [1]. Метою негайних лікувальних заходів при набряку легень є боротьба з гострою дихальною недостатністю та елімінація факторів, що впливають на процес акумуляції води, електролітів і білків у екстраваскулярному просторі легенів. Традиційно хворим з набряком легень призначають діуретики [6, 11]. Вони викликають швидкий ефект через те, що впливають на венозний кровообіг і знижують перфузію мікросудин легень. Принциповий механізм їх фармакологічної активності полягає в екскреції нирками хлористого натрію та води. Із збільшенням діурезу знижується кінцевий діастолічний тиск у порожнині лівого шлуночка, що, в свою чергу, призводить до зниження гідростатичного тиску в легневих капілярах. Ці фармакологічні властивості діуретиків дозволяють знизити гідростатичний тиск, рівень фільтрації легневих мікросудин [8]. З усіх існуючих діуретичних лікарських засобів перевагу віддають фуросеміду. Також застосовують буметандин, торасемід, етакринову кислоту, але з цими лікарськими засобами пов'язаний цілий ряд небажаних ефектів: з підвищенням діурезу зростає втрата калію і великої кількості хлору, що призводить до серцевої аритмії [9, 10]. У зв'язку з цим пошук нових діуретичних засобів для лікування набряку легень є актуальною проблемою фармакології.

Мета дослідження – вивчення впливу нового ацильованого похідного 2-оксоіндоліну з діуретичними властивостями (умовна назва «Індолінорен») на сту-

пінь гідратації легеневої тканини при експериментальному гемодинамічному набряку легень у щурів.

### МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Гемодинамічний набряк легень викликали шляхом внутрішньом'язового введення щурам адреналіну гідрохлориду («Здоров'я», Україна) в дозі 5 мг/кг [4]. Експерименти проведені на 40 білих нелінійних щурах-самцях масою 180-220 г, які знаходилися на стандартному харчовому і водному раціоні згідно з санітарно-гігієнічними нормами. Експерименти з тваринами проведені згідно з міжнародними принципами «Європейської конвенції про захист хребетних тварин, яких використовують для експериментальних і інших наукових цілей» (Страсбург, 18.03.1986) і «Загальних етичних принципів досліджень на тваринах» (Україна, 2001). Піддослідні тварини були розподілені на 4 групи: 1 група – інтактний контроль; 2 група – щури з набряком легенів без лікування; 3 – щури з набряком легенів, яким вводили індолінорен; 4 – щури з набряком легенів, яким вводили препарат порівняння гіпотіазид. Індолінорен та гіпотіазид вводили за 2 год до моделювання набряку внутрішньошлунково в ефективних дозах 29,5 мг/кг та 25 мг/кг відповідно. Попередньо наркотизованих тварин інтактного контролю виводили з експерименту шляхом декапітації. Щури 2, 3 та 4 груп гинули протягом 7-25 хв від гострої дихальної недостатності, зумовленої адреналіновим набряком легенів.

Наявність і ступінь набряку оцінювали за величиною легеневого коефіцієнту і сухого залишку тканини легень [7].

Легеневий коефіцієнт розраховували за формулою:

$$ЛК = \frac{\text{маса легень}}{\text{маса щура}} \cdot 100 \%$$

© Тюпка Т. І., Маркіна А. Ю., Кононенко Н. М., 2014

Таблиця 1

**ВПЛИВ ІНДОЛІНОРЕНУ НА СТУПІНЬ ГІДРАТАЦІЇ ЛЕГЕНЬ  
ПРИ ГЕМОДИНАМІЧНОМУ НАБРЯКУ ЛЕГЕНЬ У ЩУРІВ,  $X \pm Sx$ ,  $n=10$**

Група, №	Об'єкт дослідження	Легеневий коефіцієнт, %	Сухий залишок, %
1	Інтактний контроль	0,65 ± 0,01	20,70 ± 0,24
2	Гемодинамічний набряк	2,25 ± 0,02*	13,97 ± 0,09*
3	Гемодинамічний набряк + індолінорен	1,38 ± 0,04*/**	18,24 ± 0,22*/**
4	Гемодинамічний набряк + гіпотіазид	1,75 ± 0,02*	16,28 ± 0,15*

Примітки: p < 0,05: \* – відносно інтактного контролю; \*\* – відносно тварин з набряком легень без лікування; \*\*\* – відносно препарату порівняння гіпотіазиду.

Також ступінь гідратації легеневі тканини оцінювали за результатами гістологічного дослідження. Шматочки тканин легень усіх груп тварин фіксували в 10 % розчині формаліну, зневоднювали у спиртах зростаючої міцності, заливали у целоїдинпарафін. Зрізи фарбували гематоксиліном та еозином [3]. Для зручності порівняння стану легеневі паренхіми тварин різних експериментальних груп на мікропрепаратах визначали умовний ступінь виразності альвеолярного набряку та збереження альвеолярного рисунка за 5-бальною системою. За основу брали напівкількісну візуальну оцінку потужності забарвлення мікроструктур при гістохімічних реакціях за методом Соколовського [5]. Виразність альвеолярного набряку оцінювали таким чином: 0 балів – ознаки набряку відсутні; 1 бал – набряк мало виражений (рідина виявлена у 1/3 частини альвеол препарату); 2 бали – набряк помірно виражений (рідина виявлена у 1/3 альвеол у полі зору мікроскопу); 3 бали – набряк виражений (рідина виявлена у 2/3 альвеол у полі зору); 4 бали – набряк дуже виразний (рідина виявлена майже у 100 % альвеол препарату). Ступінь збереження альвеолярного рисунка оцінювали за наступною шкалою: 0 балів – гістоархітектоніка респіраторного відділу тканини зруйнована повністю; 1 бал – типовий рисунок тканини збережений на 1/3 площі мікропрепарату; 2 бали – на 50 % площі мікропрепарату; 3 бали – на 2/3 площі мікропрепарату; 4 бали – типовий рисунок тканини простежується по всій площі мікропрепарату.

Мікроскопію і фотографування мікропрепаратів здійснено на мікроскопі Micros 400 (Austria), доукомплектованого цифровим фотоапаратом Nikon Cool Pix 4500. Фотографування проведено в системі Aver Media, фотознімки обробляли на комп'ютері Pentium 2,4 GHz за допомогою програми Nikon View 5.

Результати дослідження обробляли статистично параметричними і непараметричними методами та непараметричними аналогами порівняння центральних тенденцій у декількох групах (аналог однофакторного аналізу – критерій Крускала-Уоліса, критерій Манна-Уїтні з поправкою Бонфероні, двовибірковий критерій Колмогорова-Смирнова та критерій серій Вальда-Вольфовіца). Обробка даних проводилася за допомогою пакету статистичних програм Statistica 6.0 [2].

### РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Аналіз результатів дослідження показав, що застосування вказаних в розділі «Матеріали та методи» способів моделювання набряку легень привело до розвитку його повної клінічної картини в усіх групах експериментальних тварин. Про тяжкість набряку свідчило значне збільшення коефіцієнту маси легень і зниження відносної маси сухого залишку їх тканини (табл. 1).

Так, у тварин з гемодинамічним набряком легень легеневий коефіцієнт збільшився майже у 3,5 рази порівняно з інтактним контролем, де він складав 0,65 %. Оскільки легеневий коефіцієнт може зростати не тільки за рахунок надлишку води в легенях, а ще й в результаті підвищеного кровонаповнення, то для більш повної характеристики набряку ми визначали сухий залишок легень, який у більшій мірі відображає ступінь їх надлишкової гідратації. Встановлено, що при гемодинамічному набряку легень сухий залишок легеневі тканини був в 1,5 рази меншим, ніж у інтактних тварин. Отримані результати збігаються з даними літератури, згідно з якими зменшення сухого залишку легеневі тканини є вірогідною ознакою накопичення в них рідини і від ступеня його зменшення залежить важкість набряку легень [1].

У 3 і 4 групах тварин, яким профілактично вводили індолінорен і гіпотіазид, виразність набряку легень була меншою у порівнянні з контрольною патологією. Про це свідчив показник легеневі коефіцієнту, який знизився в 1,6 та 1,3 рази відповідно. Крім того, при застосуванні гіпотіазиду спостерігали тенденцію до нормалізації кількості сухого залишку легень, який збільшився у 3 та 4 групі в 1,3 та 1,2 рази відповідно.

Таким чином, профілактичне введення індолінорену та гіпотіазиду тваринам з експериментальним набряком легень приводить до зменшення явищ гіпергідратації в легенях. Найбільш виражений протинабряковий ефект був відмічений при застосуванні індолінорену.

Для порівняння виразності протинабрякової дії в ході гістологічного дослідження легеневі тканини було проведено напівкількісну оцінку стану легеневі тканини щурів різних груп експерименту (табл. 2).

Аналіз результатів проведеного дослідження свідчить про ефективність індолінорену при експеримен-

## НАПІВКІЛЬКІСНА ОЦІНКА СТАНУ ЛЕГЕНЕВОЇ ТКАНИНИ ЩУРІВ, БАЛИ

Група експерименту	Ознаки	
	виразність альвеолярного набряку (Me[LQ; UQ])	виразність альвеолярного рисунка (Me[LQ; UQ])
Інтактний контроль	0,0 (0,0; 0,0)	4,0 (4,0; 4,0)
Контрольна патологія	4,0 (3,0; 4,0)*	0,0 (0,0; 1,0)*
Індолінорен	2,0 (1,0; 2,0)*/**	2,0 (2,0; 3,0)*/**
Гіпотіазид	1,0 (1,0; 2,0)*/**	2,0 (1,0; 2,0)*/**

Примітки: \* – вірогідно щодо інтактного контролю; \*\* – вірогідно щодо контрольної патології.

тальному набряку легенів. Статистично вірогідної різниці між ефективністю індолінорену та препарату порівняння гіпотіазиду не відмічалось.

**ВИСНОВКИ**

Профілактичне застосування індолінорену при гемодинамічному експериментальному набряку зменшує ступінь гіпергідратації в легенях. У порівнянні з гіпотіазидом індолінорен чинить більш виражений протинабряковий ефект, про що свідчить достовірне зниження легеневого коефіцієнту та збільшення сухого залишка легеневої тканини в умовах гемодинамічного набряку у щурів.

**ПЕРЕЛІК ВИКОРИСТАНИХ  
ДЖЕРЕЛ ІНФОРМАЦІЇ**

1. Гриппи М. А. Патофізіологія легких / М. А. Гриппи. – М.: Бинном, Х.: МТК-книга, 2005. – 304 с.
2. Лапач С. Н. Статистические методы в медико-биологических исследованиях с использованием Excel / С. Н. Лапач, А. В. Чубенко, П. Н. Бабич. – 2001. – 320 с.
3. Меркулов Г. А. Курс патологического гистологического техники / Г. А. Меркулов. – М.: Медицина, 1969. – 424 с.
4. Сернов Л. Н. Элементы экспериментальной фармакологии / Л. Н. Сернов, В. В. Гацура. – М.: Медицина, 2000. – С. 192.
5. Соколовский В. В. Гистохимические исследования в токсикологии / В. В. Соколовский. – Л.: Медицина, 1971. – 176 с.
6. Сумин С. А. Неотложные состояния / С. А. Сумин. – Омск: МИА, 2006. – 800 с.
7. Тюпка Т. І. Порушення водно-електролітного обміну при гемодинамічному і гострогіпоксичному набряку легень та можливі шляхи його корекції / Т. І. Тюпка / Запорозький мед. журн. – 2008. – № 3. – С. 36-39.
8. Шанин В. Ю. Патологія критичних станів / В. Ю. Шанин. – С.Пб.: Элби, 2003. – 435 с.
9. Штриголь С. Ю. Побічні ефекти сечогінних засобів / С. Ю. Штриголь, М. Л. Шараєва // Ліки. – 2003. – № 3-4. – С. 58-64.
10. Groeneveld A. B. Vascular pharmacology of acute lung injury and acute respiratory distress syndrome / A. B. Groeneveld // J. Vascul. Pharmacol. – 2002. – Vol. 39, № 4-5. – P. 247-256.
11. Mattu A. Cardiogenic Pulmonary Edema / A. Mattu // Emerg. Med. Clin. North. Am. – 2000. – Vol. 2. – P. 9-16.

**УДК 616.24-005.98:547.757****Т. И. Тюпка, А. Ю. Маркина, Н. Н. Кононенко, А. А. Минаева****ВЛИЯНИЕ ИНДОЛИНОРЕНА НА СТЕПЕНЬ ГИДРАТАЦИИ ЛЕГОЧНОЙ ТКАНИ ПРИ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОМ ОТЕКЕ ЛЕГКИХ**

В исследовании на крысах установлено, что применение нового производного 2-оксоиндолина с диуретическими свойствами – индолинорена при экспериментальном гемодинамическом отеке легких уменьшает степень гидратации легочной ткани. По сравнению с гипотиазидом индолинорен оказывает более выраженный противоотечный эффект, о чем свидетельствует достоверное уменьшение легочного коэффициента и увеличение сухого остатка легочной ткани при экспериментальном отеке легких.

**Ключевые слова:** диуретики; отек легких; легочный коэффициент

**UDC 616.24-005.98:547.757****T. I. Tiupka, A. Yu. Markina, N. M. Kononenko, A. O. Minaieva****EFFECT OF THE INDOLINOREN ON THE DEGREE OF HYDRATATION OF THE LUNG TISSUE IN EXPERIMENTAL PULMONARY EDEMA**

In the study on rats it has been found that the use of new derivative of 2-oxindolin with diuretic properties – indolinoren – in experimental hemodynamic pulmonary edema reduces the degree of hydration of the lung tissue. Compared to hypothiazide, indolinoren has a pronounced anti-edema effect, as evidenced by a significant reduction in lung coefficient and increase in the dry residue of lung tissue in experimental pulmonary edema.

**Key words:** diuretics; pulmonary edema; pulmonary coefficient

*Адреса для листування:*  
61002, м. Харків, вул. Пушкінська, 53.  
Національний фармацевтичний університет

Надійшла до редакції 02.06.2014 р.