

ПРОНИКНІСТЬ ГІСТО-ГЕМАТИЧНИХ БАР'ЄРІВ ТА ВПЛИВ НА НЕЇ НЕСТЕРОЇДНИХ ПРОТИЗАПАЛЬНИХ РЕЧОВИН

М. А. Мохорт, Н. І. Шаркіна

Київський інститут фармакології і токсикології

Збільшенню проникності шкірних гісто-гематичних і гемато-пульмонального бар'єрів надається велике значення в розвитку запальних процесів при дії різних флогогенних агентів на шкіру та дихальні шляхи [2, 3, 5, 6, 9, 10]. Значну роль відіграє порушення проникності гемато-пульмонального бар'єра і при розвитку токсичних набряків легень у людей та тварин [4]. У зв'язку з цим фармакологічна регуляція проникності гісто-гематичних бар'єрів дуже актуальна.

В літературі є численні дані про те, що нестероїдні протизапальні речовини, похідні саліцилової та антранілової кислот і піразолону в різній мірі діють на проникність гісто-гематичних бар'єрів шкіри та деяких внутрішніх органів [1, 8, 11—16]. Однак даних про вплив цих сполук на збільшену проникність гемато-пульмонального бар'єра, за винятком повідомлення [4], де показано, що похідні піразолону значно запобігають розвитку токсичного набряку легень у піддослідних шурів, в літературі нема, хоч усі ці сполуки часто використовуються для лікування гострих пневмоній та інших захворювань легень.

Нами проведено порівняльне вивчення впливу найбільш поширених нестероїдних протизапальних речовин, похідних саліцилової кислоти (саліцилат натрію), антранілової кислоти (мефенамінат натрію) та піразолону (бутадіон) на збільшену проникність гісто-гематичних бар'єрів шкіри та легень. Досліди проведені на мишах та щурах.

Методика досліджень

Збільшення проникності гісто-гематичних бар'єрів шкіри відтворювали за допомогою ксилолу [5]. Для цього білим мишам (18—25 г) за 30 хв до дослідження внутріочеревинно вводили мефенамінат натрію в дозі 15 мг/кг, саліцилат натрію — 65 мг/кг та бутадіон — 25 мг/кг (дозы всіх сполук відповідають 1/10 ЛД₅₀ для мишей при внутріочеревинному введенні), після чого в вену ін'єкували 0,5%-ний розчин синього Евансу з розрахунку 0,1 мл на тварину, і на задалегідь вистрижену ділянку шкіри живота наносили ксилол в об'ємі 0,05 мл. Обчислювали швидкість (у хв) утворення забарвленої плями на шкірі після нанесення ксилолу.

Вплив протизапальних препаратів на проникність гемато-пульмонального бар'єра вивчали на щурах з допомогою внутріочеревинного введення тваринам 6%-ного розчину хлористого амонію з розрахунку 400 мг/кг [7]. Про стан проникності гемато-пульмонального бар'єра судили за розвитком набряку легень у піддослідних тварин. Досліджувані препарати вводили внутрішньо за 30 хв до дослідження у згаданих дозах. Ефективність оцінювали за виживанням шурів (у контролі гинуть через 20—30 хв після введення хлористого амонію) та за зменшенням коефіцієнта набряку легень (відношення ваги легень на 100 г ваги тіла шурів) у загиблих тварин, а також на підставі морфологічних досліджень легень піддослідних та контрольних тварин.

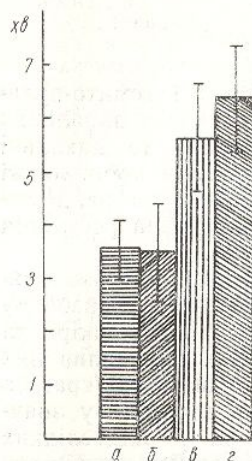
Контролем служили неліковані тварини.

Результати досліджень та їх обговорення

Вплив нестероїдних протизапальних речовин на проникність гісто-гематичних бар'єрів шкіри наведено на рис. 1.

Як видно з рис. 1, мефенамінат натрію та бутадіон достовірно знижували проникність гісто-гематичних бар'єрів шкіри у мишей, збільшену аплікацією ксилолу. Вони майже в два рази подовжували час утворення пофарбованої плями на місці нанесення ксилолу порівняно з контролем. Саліцилат натрію в цьому випадку був неефективним.

Неефективним саліцилат натрію був також і в дослідях із збільшеною проникністю гемато-пульмонального бар'єра у щурів (див. таблицю).



Вплив нестероїдних протизапальних речовин на проникність гемато-пульмонального бар'єра у щурів

Речовина	Кількість дослідів	% виживання тварин	Коефіцієнт набряку легень у загинув тварин	
			$M \pm m$	p
Мефенамінат натрію	11	9,0	$1,55 \pm 0,11$	$< 0,05$
Бутадіон	12	16,6	$1,33 \pm 0,05$	$< 0,01$
Саліцилат натрію	12	8,3	$1,97 \pm 0,15$	$> 0,05$
Контроль	10	0	$2,02 \pm 0,13$	

Рис. 1. Швидкість утворення забарвленої плями на шкірі контрольних мишей та на фоні дії протизапальних препаратів.

а — контроль, б — саліцилат натрію, в — мефенамінат натрію, г — бутадіон.

Як видно з таблиці, найбільш ефективним у даній постановці дослідів був бутадіон. Він у 16,6% випадків запобігав загибелі піддослідних щурів від розвитку у них набряку легень та достовірно зменшував набряк легень у загинув тварин, про що свідчить коефіцієнт набряку легень у загинув щурів. Менш значно проникність гемато-пульмонального бар'єра на введення хлористого амонію знижував мефенамінат натрію, і майже зовсім неефективним виявився саліцилат натрію.

Одержані результати по впливу нестероїдних протизапальних речовин на проникність гемато-пульмонального бар'єра підтверджені при морфологічному дослідженні легень піддослідних тварин (пофарбування гематоксилін-еозином).

При морфологічному дослідженні легень контрольних тварин (нелікованих), які загинули через 20—40 хв після введення хлористого амонію, виявлено значне розширення та наповнення кров'ю легеневи судин, ендотелій та м'язовий шар судин набряклий. Елементи зовнішньої оболонки судин розміщуються серед значного скупчення білкових мас з домішкою малозмінених еритроцитів, які в комплексі створюють картину значного периваскулярного набряку. Порожнини альвеол заповнені білковими масами з домішкою злущених клітин альвеолярного епітелію та малозмінених еритроцитів. Міжальвеолярні перегородки утримують розширену капілярну сітку, розпушені, місцями з повною втратою характерної архітекτονіки (рис. 2).

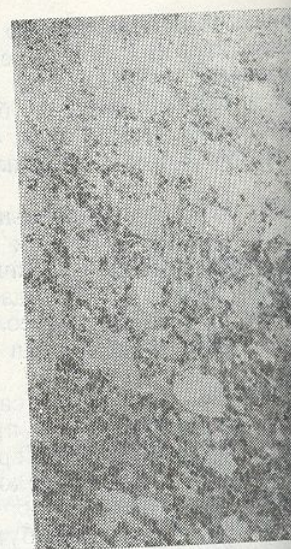


Рис. 2. Тотальний контроль.

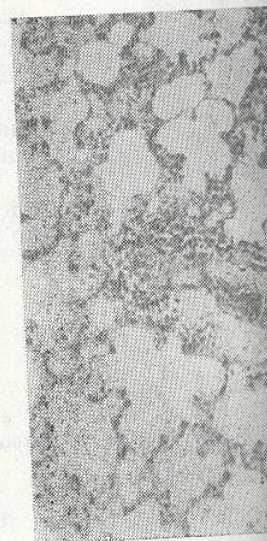


Рис. 3. Мікрофотограма втрянні. Судинна сітка прист

Саліцилат натрію у загинув тварин. саліцилат натрію, відзначим не відрізнявся від. Значне зменшення введенні тваринам меф

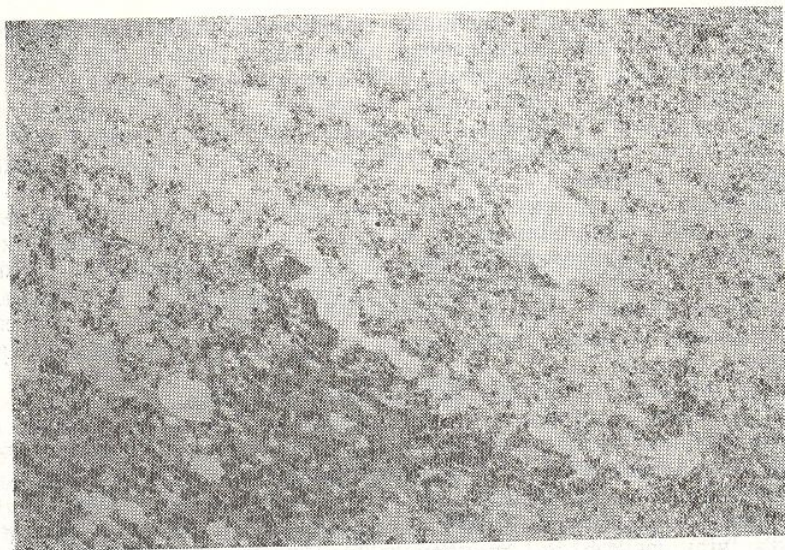


Рис. 2. Тотальний набряк легень у щурів.
Контроль. Гематоксилін-еозин. Зб. 200.

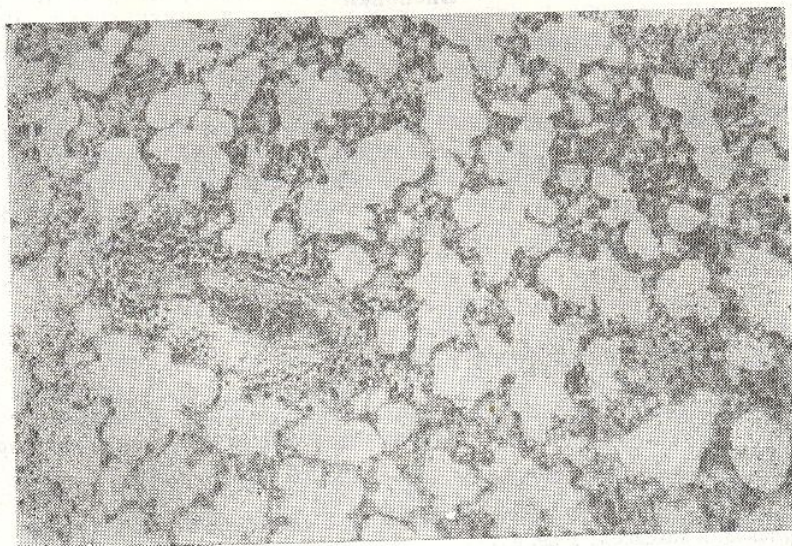


Рис. 3. Мікрофотограма легень щура, лікованого бутадіоном. Легені повітряні. Судинна сітка розширена. В окремих альвеолах незначна кількість пристінково розміщених білкових мас.
Гематоксилін-еозин. Зб. 200.

Саліцилат натрію не запобігав розвитку токсичного набряку легень у загиблих тварин. Морфологічно в групі тварин, які одержували саліцилат натрію, відзначався виражений набряк легень, який майже нічим не відрізнявся від набряку легень у контрольних тварин.

Значне зменшення набряку легень морфологічно виявлено при введенні тваринам мефенаміату натрію та, особливо, бутадіону. Ме-

фенамінат натрію сприяв значному зменшенню периваскулярного набряку при збереженні збільшеного наповнення кров'ю судинної сітки та набряку стінки судин легень. Міжальвеолярні перегородки при цьому також значно товстішали, альвеоли в значній частині були звільнені від вмісту. Незначна кількість пристінково розміщених білкових мас була виявлена тільки в окремих групах альвеол з субплевральним розміщенням.

Найбільш значне зменшення проникності гемато-пульмонального бар'єра морфологічно відзначено в групі тварин, які одержували бутадіон. Так, при введенні бутадіону незначні периваскулярні скупчення білкових мас на фоні збільшеного наповнення кров'ю легень відзначались лише навколо деяких великих судин та в окремих альвеолах з пристінковим розміщенням. Інших ознак набряку легень нами не відзначено (рис. 3).

Отже, проведені досліді дають змогу вважати, що похідні саліцилової кислоти (саліцилат натрію) практично не впливають на проникність шкірних гісто-гематичних та гемато-пульмональних бар'єрів. Похідні антранілової кислоти (мефенамінат натрію) та піразолону (бутадіон) значно зменшують проникність шкірних гісто-гематичних та гемато-пульмонального бар'єрів у тварин, причому активність бутадіону по відношенню до проникності гемато-пульмонального бар'єра виражена в значно більшій мірі, ніж мефенамінату натрію.

Висновки

1. Похідні саліцилової кислоти (саліцилат натрію) не спричиняють значного впливу на проникність гісто-гематичних бар'єрів у піддослідних тварин.
2. Похідні антранілової кислоти (мефенамінат натрію) спричиняють значний вплив на проникність гісто-гематичного бар'єра шкіри та менш значний на проникність гемато-пульмонального бар'єра.
3. Похідні піразолону (бутадіон) значно знижують проникність як гісто-гематичного бар'єра шкіри, так і гемато-пульмонального бар'єра у піддослідних тварин.

Література

1. Беклемишев Н. Д.—Клин. мед., 1959, 3, 18.
2. Воронин В. В.—Воспаление, М., 1959.
3. Зайко Н. Н.—В сб.: Физиол. и патол. соединит. ткани, К., 1964, 191.
4. Лазарис Я. А., Серебровская И. А.—Отек легких, М., 1962.
5. Ойвин И. А.—В сб.: Матер. по патогенезу воспаления и патол. белков крови, Сталинабад, 1961, 5, 5.
6. Ойвин И. А.—Патол. физиол. и exper. терапия, 1970, 1, 3.
7. Триняк Н. Г.—Бюлл. exper. биол., 1968, 7, 40.
8. Тринус Ф. П., Веремеенко К. Н., Мохорт Н. А., Кизим А. И.—Фармакол. и токсикол., 1969, 6, 715.
9. Уилхелм Д. Л.—Патол. физиол. и exper. терапия, 1968, 3, 3.
10. Bello Pereira F.—Actual. biol., 1969, 41, 115.
11. Martelli E.—J. Pharmacy a. Pharmacol., 1967, 19, 9, 617.
12. Jahn U., Adrian R.—Arzneimittel-Forschung, 1969, 19, 1, 36.
13. Ryan G., Hurley J.—J. Pathol. a. Bacteriol., 1968, 96, 2, 371.
14. Spector W., Willoughby D.—Nature, 1962, 196, 4859, 1104.
15. Tubaro E., Banci F.—Arzneimittel-Forschung, 1970, 20, 8, 1019.
16. Winder C., Wax J., Welford M.—J. Pharm. Exp. Ther., 1965, 148, 3, 422.

Надійшла до редакції

6.IV 1971 р.

ФУНКЦІЯ ПРИ

Ки

Фундаментом вищих фізіологічних, біохімічних змін у процесі розумової діяльності є оптимального рівня цих процесів «обслуговуючих» функцій надзвичайно важливою є напруженість процесу системи. Це тим більше важливо, коли йдеться про посереднього дослідження методичні можливості, склад, методом електроенцефалографічного дослідження про суть спостережень дослідження вищої нервової діяльності.

Так, наші раніше дослідження показали, що протягом трьох годин розумової роботи (розв'язання задач на рухливість коркових процесів (норексфлексометрії) не доводилося до тривалих процесів. Наприклад, за формулами Уінпала вивчених студентів (60 осіб) не відзначено значної різниці в частоті на загальну кількість (p<0,03). Не відзначено значної різниці в частоті годин розумової діяльності після роботи у середньому 10 м/сек (p>0,05), при частоті 180 м/сек, а не 10 м/сек.

Важливість вивчення розумової праці підкреслюється порушенням засади порушень насамперед у логічну ціну, якою розумової праці.

У наших раніше дослідженнях, зокрема, що в процесі розумової праці відбуваються неоднакові зміни