



Т.І. Тюпка

ПОРУШЕННЯ ВОДНО-ЕЛЕКТРОЛІТНОГО ОБМІНУ ПРИ ГЕМОДИНАМІЧНОМУ І ГОСТРОГІПОКСИЧНОМУ НАБРЯКУ ЛЕГЕНЬ ТА МОЖЛИВІ ШЛЯХИ ЙОГО КОРЕКЦІЇ*Національний фармацевтичний університет, м. Харків***Ключові слова:** набряк легень, водно-електролітний обмін, еналаприл, зофенаприл, сульфгідрильна група

В експерименті на білих щурах вивчені порушення водно-електролітного обміну при гемодинамічному і гострогіпоксичному набряку легень в умовах профілактичного введення інгібіторів ангіотензинперетворюючого ферменту (еналаприлу та зофенаприлу). Встановлено, що інгібітори ангіотензинперетворюючого ферменту сприяють нормалізації водно-електролітного обміну, зменшують ступінь гіпергідратації в легенях. Більш виражений протинабряковий ефект притаманний для зофенаприлу, що вірогідніше за все пов'язано з наявністю в його хімічній структурі сульфгідрильної групи.

Завдяки впливу на плазмову ланку ренін-ангіотензин-альдостеронової системи, інгібітори ангіотензинперетворюючого ферменту чинять протидію багатобічному вазоконстрикторному ефекту ангіотензину II. Вони викликають підвищення вмісту в плазмі крові реніну і зниження концентрації ангіотензину II, а також перешкоджає руйнуванню брадикініну, зменшують виділення альдостерону. В результаті ослаблюються вазопресорний, антидіуретичний і антинатрійуретичний ефекти ангіотензину II, посилюється судиннорозширююча і натрійуретична дія брадикініну. Є данні про те, що інгібітори ангіотензинперетворюючого ферменту активують простагландини судинної стінки і самостійно чинять вазодилатуючу дію [5,7,8].

Якщо роль інгібіторів ангіотензинперетворюючого ферменту - препаратів, які блокують ренін-ангіотензин-альдостеронову систему на етапі конверсії ангіотензину I в потужний вазоконстриктор ангіотензин II в терапії системної гіпертензії загальновідома, то інформації відносно фармакологічної блокади судинної ренін-ангіотензин-альдостеронової системи при набряку легень в доступній нам літературі не знайдено.

Відомо, що в патогенезі гемодинамічного набряку легень важлива роль належить підвищенню тиску в малому колі кровообігу [3]. Крім того, при розвитку легеневого набряку спостерігаються порушення водно-електролітного обміну, у зв'язку з чим, в терапії цього невідкладного стану обов'язково включають діуретики [3]. Ми припустили, що введення інгібіторів ангіотензинперетворюючого ферменту при набряку легень може, по-перше, знизити тиск в малому колі кровообігу, а по-друге, посилити діуретичну і натрійуретичну дію, що позитивно відобразиться на динаміці цього стану. Тому ми вирішили перевірити експериментально цю гіпотезу.

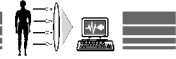
Мета дослідження – вивчення порушень водно-електролітного обміну при експериментальному гемодинамічному і гострогіпоксичному набряку легень в умовах профілактичного введення інгібіторів ангіотензинперетворюючого ферменту.

МАТЕРІАЛ ТА МЕТОДИ

Експеримент проведений на 70 білих нелінійних щурах-самцях масою 200-220г, розподілених на 7 груп: 1 – інтактні тварини; 2 – щури з гемодинамічним набряком легень; 3 – щури з гемодинамічним набряком легень, яким за 30 хвилин до експерименту вводили внутрішньовенно еналаприл (енап, KRKA, Slovenia) – в дозі 18 мкм/100г маси; 4 – щури з гемодинамічним набряком легень і профілактичним введенням внутрішньовенно зофеноприлу (зокардис, Berlin-Chemie, Німеччина) в дозі 3,5 мг/кг; 5 – щури з гострогіпоксичним набряком легень; 6 – щури з гострогіпоксичним набряком легень після введення енапу; 7 – щури з гострогіпоксичним набряком легень після введення зофеноприлу.

Гемодинамічний набряк легень моделювали шляхом внутрішньом'язового одноразового введення адреналіну гідрохлориду в дозі 0,5 мг/кг [6]. Модель гострогіпоксичного набряку легень розроблена у відділі по вивченню гіпоксичних станів Інституту фізіології ім. О.О. Богомольця НАН України. Гіпоксичні умови для тварин створювалися в герметичній камері з постійним потоком газової суміші та поглинанням вуглекислого газу одноразово протягом 1 години. Суміш містила 7% O₂ в азоті. Вказаний склад суміші обумовлений тим, що зниження концентрації кисню до 7% сприяє виявленню меж пристосувальних можливостей організму, як на системному, так і на тканинному рівні, і безсумнівно викликає в легенях зміни, які призводять до набряку легень [3]. Про інтенсивність набряку (ступінь надлишкової гідратації) судили за ваговим легеневим коефіцієнтом (%) і сухому залишку легень (%). Якщо тварини не гинули протягом часу, то їх виводили з експерименту шляхом декапітації під легким ефірним наркозом. Кров стабілізували гепарином і після центрифугування (50 с⁻¹, 15 хв) збирали плазму крові для подальшого аналізу. Концентрацію натрію визначали методом полум'яної фотометрії [2].

Протягом експерименту з тваринами обходилися згідно Міжнародних принципів Європейської конвенції



про захист хребетних тварин, яких використовують для експериментів і інших наукових цілей (Страсбург, 18.03.1986).

Результати експерименту обробляли статистично з використанням коефіцієнту Ст'юденту t [6].

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Аналіз результатів дослідження показав, що застосування вказаних в розділі "Матеріали і методи" способів моделювання набряку легень привело до розвитку його повної клінічної картини в усіх групах експериментальних тварин. Набряк легень визвав загибель в перші 30 хвилин у 100% тварин з гемодинамічним набряком легень (2 група) і у 60% – з гострогіпоксичним набряком (5 група). Про важкість 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 в 3,3 рази у порівнянні з інтактним контролем, де він дорівнював 0,68%. При гострогіпоксичному набряку цей показник теж збільшився, але меншою мірою - в 2,4 рази.

Оскільки легеневий коефіцієнт може зростати не тільки за рахунок надлишку води в легенях, а ще й в результаті підвищеного кровонаповнення, то для повнішої характеристики набряку ми визначали сухий залишок легень, який у більшій мірі відображає ступінь надлишкової їх гідратації. Встановлено, що при гемодинамічному набряку легень сухий залишок легень був в 1,5 рази меншим, чим у інтактних тварин, а при гострогіпоксичному набряку легень – в 1,3 рази. Отримані результати збігаються з даними літератури, згідно яких зменшення сухого залишку легеневої тканини є вірогідною ознакою накопичення в них рідини і від ступеня зменшення його залежить важкість набряку легень [2,3].

Відомо, що від виведення або утримання натрію в організмі залежить регуляція об'єму позаклітинної рідини і плазми крові. Тому зміна концентрації цього елемента за певних умов (гостра гіпоксія, адреналін та ін.) може призвести до порушення метаболічних процесів і виникнення патологічних станів. Нами встановлено, що хвилинний діурез у тварин з гемодинамічним набряком легень зменшувався в 1,9 рази, а з гострогіпоксичним набряком – в 1,5 рази (табл. 2). Крім цього, спостерігали зменшення концентрації натрію в сечі в групах тварин з гемодинамічним набряком (2 група) і з гострогіпоксичним набряком (5 група) в 1,5 і 1,3 рази відповідно.

Зміни досліджених показників водно-електролітного обміну при різних експериментальних формах легеневого набряку відповідають загальним уявам про їх механізм розвитку [1,4]. Відомо, що в патогенезі набряку легень важливу роль відіграє активація РААС. Це призводить до збільшення концентрації ангіотензину II в плазмі крові, який чинить вазопресорний, антидіуретичний і антинатрійуретичний ефекти [7,8], що повністю співвідноситься з отриманими нами результатами.

Статистично вірогідних змін концентрації натрію в плазмі крові не відмічали ні при гемодинамічному, ні при гострогіпоксичному експериментальному набряку легень. Тому зменшення концентрації натрію в сечі при незмінній концентрації його в плазмі крові можна пояснити втратою натрію кров'ю і переходом його в інше середовище (вірогідніше за все – в тканину легень і набрякову рідину, що в них накопичилася). Для підтвердження цього припущення була визначена концентрація натрію в гомогенатах тканини легень. Нами встановлено, що концентрація натрію в гомогенаті легеневої тканини тварин з гемодинамічним і гострогіпоксичним набряком легень збільшувалася в 2 і 1,8

Таблиця 1

Показники гідратації легень при гемодинамічному і гострогіпоксичному набряку легень у щурів ($X \pm Sx$, $n=10$)

№ групи	Об'єкт дослідження	Легеневий коефіцієнт, %	Сухий залишок, %
1	Інтактний контроль	0,68±0,01	20,80±0,27
2	Гемодинамічний набряк	2,25±0,03*	13,95±0,36*
3	Гемодинамічний набряк + еналаприл	1,63±0,03*	16,58±0,20*
4	Гемодинамічний набряк + зофенаприл	1,45±0,04**/**	17,85±0,25**/**
5	Гострогіпоксичний набряк	1,66±0,01*	15,83±0,18*
6	Гострогіпоксичний набряк + еналаприл	1,35±0,02**/**	16,67±0,22*
7	Гострогіпоксичний набряк + зофеноприл	1,26±0,03**/**	18,1±0,13**/**

* - $p < 0,05$ - по відношенню до інтактного контролю;
 ** - $p < 0,05$ - по відношенню до тварин з набряком легень без лікування.

Діуретичний та натрійуретичний ефекти при гемодинамічному і гострогіпоксичному набряку легень у щурів, ($X \pm Sx$, $n=10$)

№ групи	Об'єкт дослідження	Діурез, мл/хв	Концентрація натрію, ммоль/л		
			в сечі	в плазмі	в легенях
1	Інтактний контроль	0,15±0,003	39,5±3,2	144,8±3,0	318,6±5,3
2	Гемодинамічний набряк	0,08±0,002*	26,4±4,4*	145,5±4,2	643,6±8,1*
3	Гемодинамічний набряк + еналаприл	0,12±0,002**	35,6±3,6**	140,5±2,9	414,2±7,8*
4	Гемодинамічний набряк +зофеноприл	0,13±0,005**	36,2±2,9**	139,5±6,0	396,5±8,9**
5	Гострогіпоксичний набряк	0,10±0,006*	29,5±3,8*	142,7±6,1	573,5±9,3*
6	Гострогіпоксичний набряк + еналаприл	0,13±0,004**	36,1±4,6**	148,9±5,8	446,0±9,2*
7	Гострогіпоксичний набряк + зофеноприл	0,14±0,008**	37,8±5,2**	147,3±6,6	405±12,5**

* - $p < 0,05$ - по відношенню до інтактного контролю;

** - $p < 0,05$ - по відношенню до тварин з набряком легень без лікування.

разів відповідно у порівнянні з інтактним контролем (318,6±5,3 ммоль/л).

У тварин 3-ї і 6-ї груп, яким профілактично був введений еналаприл, виразність набряку легень була меншою у порівнянні з 2-ю і 5-ю групами щурів, яким еналаприл не вводили. Про це свідчив показник легеневого коефіцієнту, який в 1,4 рази був нижчим при гемодинамічному набряку і в 1,2 рази – при гострогіпоксичному. Крім того, при застосуванні еналаприлу спостерігали тенденцію до нормалізації кількості сухого залишку легень: при гемодинамічному набряку він збільшився в 1,2 рази, а при гострогіпоксичному – в 1,1 рази. Таким чином, профілактичне введення еналаприлу тваринам з різними експериментальними формами набряку легень призводить до зменшення явищ гіпергідратації в легенях. Найбільш виражений протинабряковий ефект був відмічений при гемодинамічному набряку легень.

Після використання еналаприлу у тварин з гемодинамічним набряком діурез збільшився в 1,5 рази, а з гострогіпоксичним – в 1,3 рази. Встановлено також, що в цих групах тварин концентрація натрію в сечі збільшувалася і мала чітку тенденцію до нормалізації. Так, у щурів 3-ї групи вона збільшилася в 1,3 рази, а у щурів 6-ї групи - в 1,2 рази.

Концентрація натрію в гомогенаті легеневої тканини щурів 4-ї і 5-ї груп була збільшеною у порівнянні з інтактними тваринами в 1,3 і 1,4 рази відповідно. Але використання еналаприлу при гемодинамічному і гострогіпоксичному набряку легень призводило до зменшення концентрації натрію в легеневій тканині у порівнянні з нелікованими тваринами 2-ї і 5-ї груп в 1,6 і 1,3 рази відповідно. Вірогідних змін концентрації натрію в плазмі крові не спостерігали.

У порівнянні з еналаприлом, зофеноприл чинив

більш виражений протинабряковий ефект як при гемодинамічному набряку, так і при гострогіпоксичному. При його застосуванні в умовах гемодинамічного набряку легеневої коефіцієнт зменшився на 11%, а сухий залишок збільшився майже на 8%. При гострогіпоксичному набряку легеневої коефіцієнт під впливом зофеноприлу зменшився на 7%, а сухий залишок збільшився на 9% у порівнянні з використанням еналаприлу. Діурез збільшувався при обох формах експериментального набряку легень у середньому на 8%. Вірогідно значимих змін з боку концентрації натрію в сечі, плазмі та легеневій тканині під впливом зофеноприлу у порівнянні з еналаприлом не відбувалося. Тому можна зробити висновок про те, що у механізмах дії двох інгібіторів ангіотензинперетворюючого ферменту – еналаприлу і зофеноприлу, є деякі відмінності. Вірогідніше за все, це пов'язано з хімічною структурою цих препаратів. Відомо, що на відміну від еналаприлу, зофеноприл містить в собі сульфгідрильну групу, від якої залежить цілісність біологічних мембран, її проникність, а також швидкість розпаду АТФ [5]. Тому більш виражений протинабряковий ефект зофеноприлу можна пояснити його якістю донатора сульфгідрильних груп, який чинить захисну дію на легеневу тканину від агресивного впливу адреналіну і гострої гіпоксії на її стан.

ВИСНОВКИ

1. В механізмі розвитку гемодинамічного і гострогіпоксичного набряку легень важливу роль відіграють порушення водно-електролітного гомеостазу, які обумовлені активацією ренін-ангіотензин-альдостеронової системи і полягають у зменшенні діурезу, концентрації натрію в сечі і накопиченні надлишку води і натрію у легеневій тканині.

2. Профілактичне застосування інгібіторів ангіотен-



зинперетворюючого ферменту (еналаприлу і зофеноприлу) при гемодинамічному і гострогіпоксичному експериментальному набряку легень сприяє нормалізації порушень водно-електролітного обміну, зменшуючи ступінь гіпергідратації в легенях.

3. Зофеноприл чинить більш виражений проти набряковий ефект у порівнянні з еналаприлом, що скоріш за все пов'язано з наявністю в його хімічній структурі сульфгідрильних груп, які відіграють певну роль у патогенезі набряку легень і потребують подальшого дослідження у цьому напрямку.

ЛІТЕРАТУРА

1. Баршаков Г., Зайцева Л. Микроэлементы в теории и практике медицины // Врач. - 2004. - №10. - С. 45-48.
2. Берхин Е.Б., Иванов Ю.И. Методы экспериментального исследования почек и водно-солевого обмена. / Барнаул: Алтайск. кн. изд.-во. - 1972. - 199 с.
3. Гриппи М.А. Патофизиология легких. Изд. 2-е, испр. - М.: Бином, Х.: МТК-книга, 2005. - 304 с.
4. Мальцев В.И., Казимирко В.К. Гомеостаз натрия и калия в организме, его нарушения // Здоров'я України. - 2004. - №4. - С. 27.
5. Марчук Е.Ю., Воеводина И.В. Современные представления об использовании ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента для лечения артериальной гипертензии // РМЖ. - 2005, - Т.13, №19. - С. 1287-1291
6. Сернов Л.Н., Гацура В.В. Элементы экспериментальной фармакологии // М., 2000. - С. 192.
7. Antihypertensive Utility of perindopril in large, general practice-based clinical trial / Julius S., Cohn J., Neutel J. et al. // J. of Clin. Hypertension. - 2004/ - №6 (1). - P.10-17.
8. Conlin P.R. Angiotensin II antagonists in the treatment of hypertension: more similarities than differences // J. Clin. Hypertens. - 2000. - Vol. 2, №4. - P.253-257.

Надійшла 09.04.2008р.

Т.И. Тюпка

Нарушения водно-электролитного обмена при гемодинамическом и острогипоксическом отеке легких и возможные пути его коррекции

В эксперименте на белых крысах изучены нарушения водно-электролитного обмена при гемодинамическом и острогипоксическом отеке легких в условиях профилактического введения ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента (эналаприла и зофенаприла). Установлено, что ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента способствуют нормализации водно-электролитного обмена, уменьшают степень гипергидратации в легких. Более выраженный противоотечный эффект характерен для зофенаприла, что вероятнее всего связано с наличием в его химической структуре сульфгидрильной группы.

Ключевые слова: отек легких, водно-электролитный обмен, эналаприл, зофенаприл, сульфгидрильная группа

Т.І. Туупка

Infringements an exchange of water and electrolyte at hemodynamic and acute hypoxic of pulmonary edema and possible ways of its correction

In experiment on white rats infringements an exchange of water and electrolyte are studied at hemodynamic and acute hypoxic a pulmonary edema in conditions of preventive introduction inhibitors angiotensin convertase enzyme (enalapril and zophenopril). It is installed, that inhibitors angiotensin-convertase-enzyme normalization an exchange of water and electrolyte promote, reduce a degree of hyperhydration in lungs. More expressed the effect of antyedemic is characteristic for zophenopril, that most likely is connected with presence in its chemical structure SH-groups.

Key words: a hypostasis of lungs, an exchange of water and electrolyte, enalapril, zophenopril, SH-group

Відомості про авторів:

Тюпка Тетяна Іванівна, к.мед.н., доцент кафедри патологічної фізіології НФаУ.

Адреса для листування:

Тюпка Тетяна Іванівна, 61002, м. Харків, вул. Мельникова 12, кафедра патологічної фізіології. Тел.: 8(057) 706-30-66, e-mail: pathology@ukrfa.kharkov.ua