

Zakład Histologii i Embriologii. Instytut Biologiczno-Morfologiczny. Wydział Lekarski.
Akademia Medyczna w Lublinie.

Kierownik: prof. dr hab. dr h.c. Stanisław Grzycki

Stanisław GRZYCKI, Grażyna RZESZOWSKA
Jadwiga ROMANOWSKA, Alicja ZARĘBSKA

Badania doświadczalne nad wpływem leków przeciwastmatycznych na tkankę płucną

Опытные исследования влияния противоастматических препаратов
на легочную ткань

Experimental Research on the Influence of Antiasthmatic Drugs on Lung Tissue

Prawidłowa czynność narządu oddechowego warunkuje sprawne funkcjonowanie całego organizmu. Wszelkie stany skurczowe oskrzeli wymagają więc właściwego leczenia, na co pozwala wprowadzanie coraz to nowych leków. Do stosowanych obecnie środków terapeutycznych należy m.in. salbutamol, izoprenalina, astmopent. Astmopent działa silnie rozszerzająco na oskrzela, jednocześnie poprawia przewodnictwo i zwiększa siłę skurczową w mięśniu sercowym (1). Izoprenalina wyraźnie rozszerza oskrzela, działa 10 razy silniej od adrenaliny. Skutecznie przerywa napady dychawicy oskrzelowej, usuwa objawy duszności jak również stosowana jest w leczeniu bloku przedsionkowo-komorowego. Podobne działanie wykazuje orciprenalina jeśli chodzi o rozszerzanie oskrzeli, a testy przeprowadzone na zwierzętach sugerują, że jeszcze lepszym lekiem będzie prawdopodobnie alfa—t—butylamino/methyl/—4—hydroxy-m-xylena alfa¹ — L³-diol (AH. 3365). (4, 10). Salbutamol natomiast przewyższa wymienione leki prawie wybiórczym działaniem beta₂ — receptory adrenergiczne, co może powodować wystąpienie objawów ubocznych w postaci bicia serca i drżenia mięśniowego (3, 8). Salbutamol przewyższa wartość np. orciprenaliny długością czasu działania leczniczego, który w przypadku salbutamolu zaznacza się jeszcze po 5 godz., podczas gdy orciprenalina zanika po 3 godz. (5). Badania morfologiczne i histochemiczne stosowanych leków pozwalają skoncentrować się na ich działaniu na poziomie komórki.

Celem naszej pracy jest analiza morfologiczna i badania zawartości tłuszczów w tkance płucnej królików i szczurów pod wpływem izoprenaliny, salbutamolu i astmopentu.

MATERIAŁ I METODYKA BADAŃ

Badania przeprowadzono na dwóch gatunkach zwierząt w liczbie 140, w tym na 70 królikach obu płci o ciężarze ciała 1,5—2,5 kg i na 70 szczurach białych (Wistar) samcach o ciężarze ciała 160—200 g. Zwierzęta podzielono na grupy kontrolną i doświadczalną, w której wyróżniono podgrupy. Grupa doświadczalna otrzymywała izoprenalinę, salbutamol i astmopent (produkcji Polfa) przez 6 tygodni, a zwierzętom grupy kontrolnej podawano 0,9% roztwór NaCl w ilości 1 ml/kg c.c. Królikom wprowadzano leki oraz 0,9% roztwór NaCl dootrzewnowo i dożylnie, a szczurom otrzewnowo, w dawce 0,5 mg/kg c.c. i 1,5 mg/kg c.c. dożylnie.

Króliki — grupa doświadczalna

Podgrupa 1. Izoprenalina w dawce 1 mg/kg c.c. i 5 mg/kg c.c. podawano dootrzewnowo. W dawce 0,5 mg/kg c.c. i 2,5 mg/kg c.c. dożylnie.

Podgrupa 2. Salbutamol w dawce 0,2 mg/kg c.c. i 3 mg/kg c.c. podawano dootrzewnowo, w dawce 0,5 mg/kg c.c. i 1,5 mg/kg c.c. dożylnie.

Podgrupa 3. Astmopent w dawce 1 mg/kg c.c. i 3 mg/kg c.c. podawano dootrzewnowo, w dawce 0,5 mg/kg c.c. i 1,5 mg/kg c.c. dożylnie.

Szczury — grupa doświadczalna

Podgrupa 1a. Izoprenalina w dawce 1 mg/kg c.c. i 25 mg/kg c.c. podawano dootrzewnowo, w dawce 4 mg/kg c.c. i 200 mg/kg c.c. doustnie.

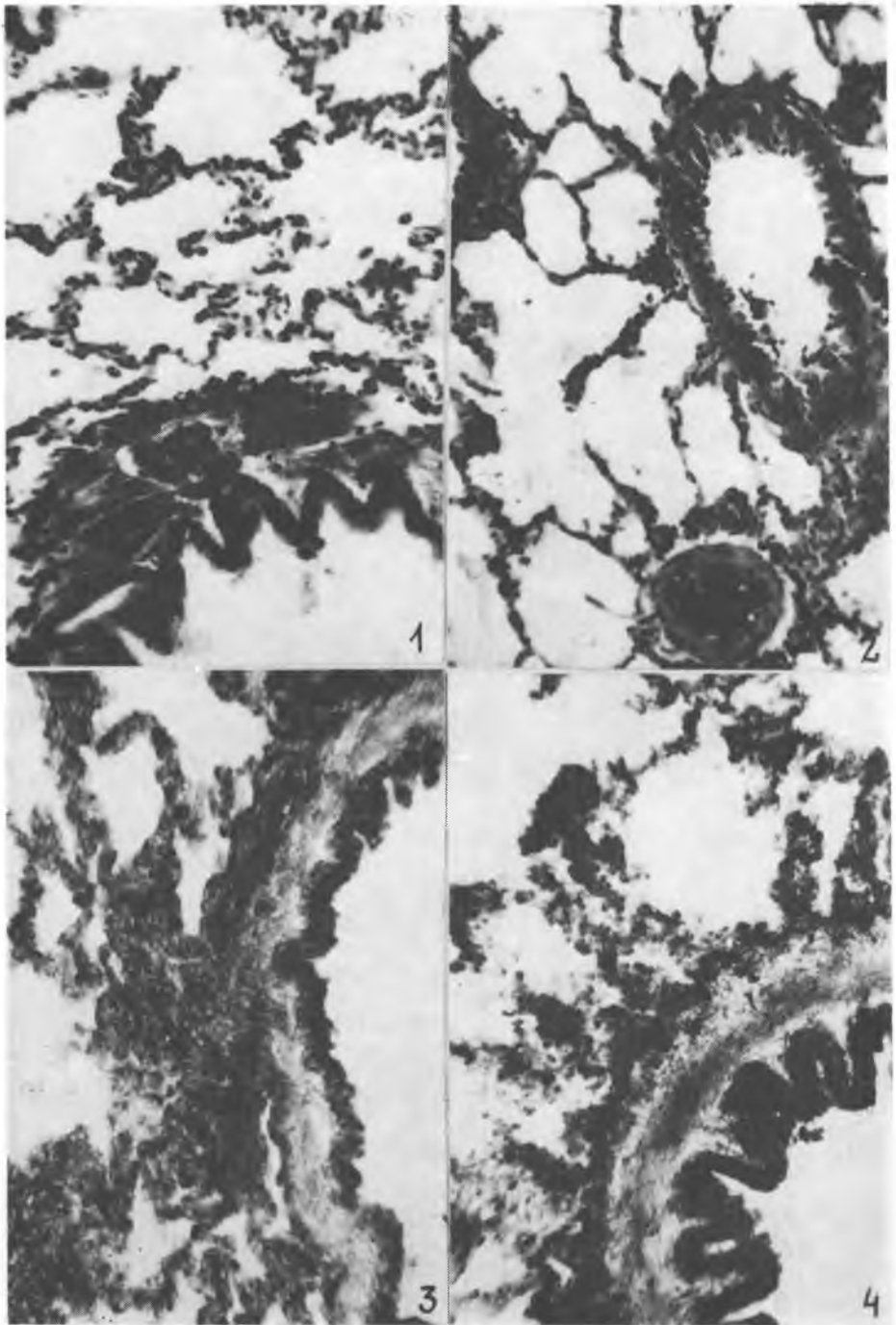
Podgrupa 2a. Salbutamol w dawce 0,2 mg/kg c.c. i 15 mg/kg c.c. podawano dootrzewnowo, a w dawce 2 mg/kg c.c. i 200 mg/kg c.c. doustnie.

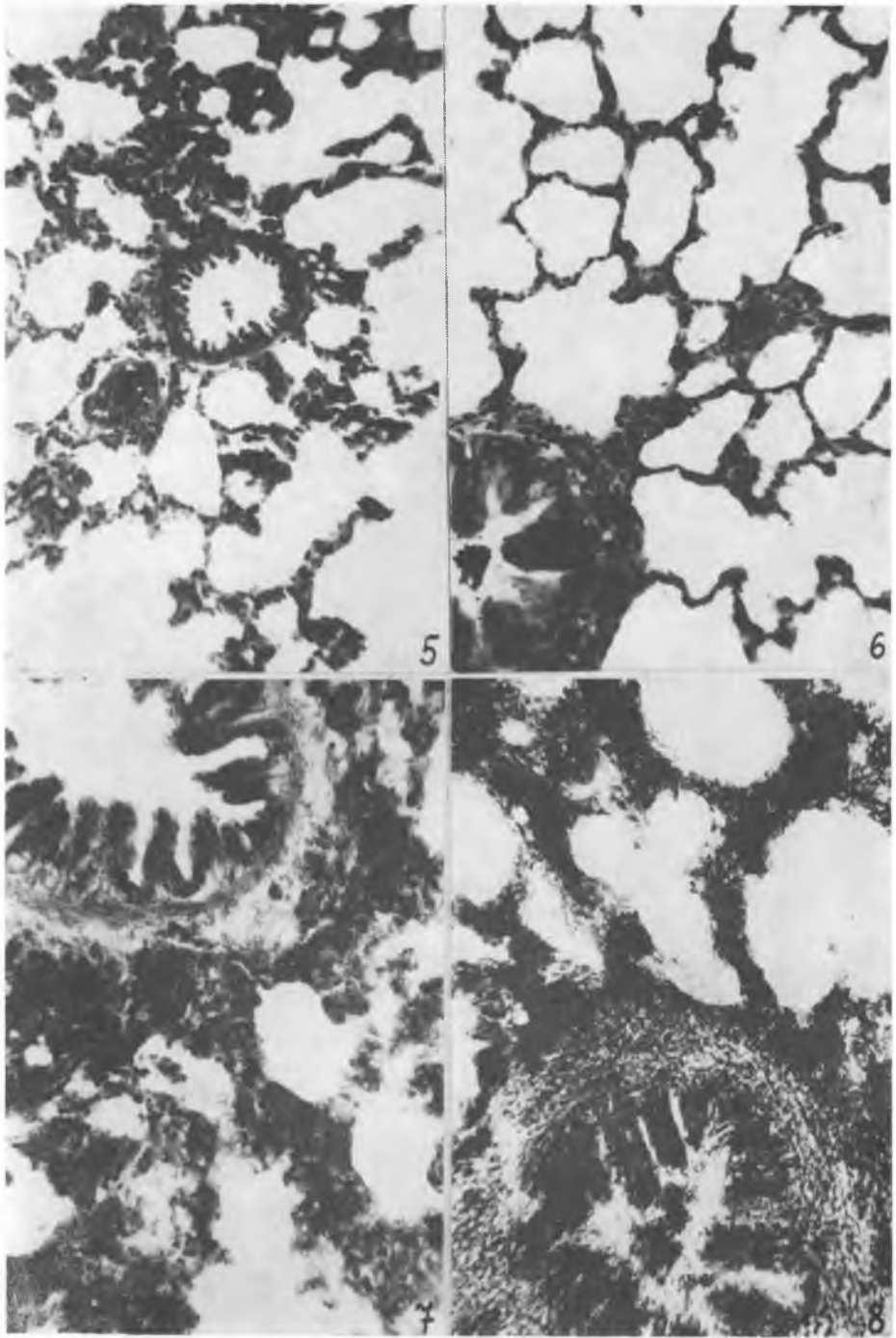
Podgrupa 3a. Astmopent w dawce 1 mg/kg c.c. i 15 mg/kg c.c. podawano dootrzewnowo, zaś w dawce 4 mg/kg c.c. i 200 mg/kg c.c. doustnie.

Króliki i szczury, z których pobierano materiał do badań histologicznych, służyły także do eksperymentów farmakologicznych i biochemicznych, a dawkowanie i podawanie leków przeprowadził Zakład Farmakologii Instytutu Patologii Klinicznej Akademii Medycznej w Lublinie. Tkanekę płucną pobierano bezpośrednio po dekapitacji zwierząt. Część materiału utrwalaną 3 doby w 10% obojętnej formalinie odwadniano i zatapiano w parafinie, a skrawki mikrotomowe grubości ok. 7 μ m barwiono hematoksyliną Mayera i 1% wodnym roztworem eozyne. Wycinki z płuc przeznaczone do badania na obecność tłuszczów utrwalano w płynie Bakera o temp. +4°C przez 24 godz. Skrawki sporządzane na mikrotomie mroźniowym grubości ok. 20 μ m barwiono sudanem czarnym wg Romeisa (9).

BADANIA WŁASNE

Króliki, grupa kontrolna, barw. hematoks.+eozyne. 0,9% NaCl podawany w ilości 1 ml dootrzewnowo i dożylnie nie wpłynął na zmianę zarówno struktury, jak i barwliwości tkanki płucnej. Oskrzela, oskrzeliki i nabłonek pęcherzyków płucnych wykazywały prawidłową budowę. Liczne naczynia krwionośne były puste względnie wypełnione krwinkami. W przegrodach międzypęcherzykowych obserwowano komórki sześciennie lub okrągłe leżące przeważnie w skupieniach, odpowiadały one typowym fagocytom pęcherzykowym (ryc. 1).





Króliki, grupa doświadczalna, podgrupy 1, 2 i 3, barw. hematoks.+ eozyna. Nie stwierdzono zmian w budowie i barwliwości tkanki płucnej po podaniu izoprenaliny, salbutamolu i astmopentu niezależnie od dawki leków i drogi wprowadzania w porównaniu z kontrolą (ryc. 2).

Króliki, grupa kontrolna, barw. Sudanem czarnym. Wśród elementów strukturalnych tkanki płucnej znaczną sudanofilnością cechuje się nabłonek oskrzeli, oskrzelików i wiele komórek przegród międzypęcherzykowych. W komórkach nabłonka oskrzeli i oskrzelików ziarenka tłuszczów szczególnie gęsto wypełniają cytoplazmę w strefach ponadjądrowych. Elementy łącznotkankowe i błona Reissensa wykazują nikły odczyn na tłuszcze, podobnie jak nabłonek pęcherzyków płucnych. W ścianach naczyń krwionośnych stwierdza się również obecność ziarenek sudanofilnych (ryc. 3).

Króliki, grupa doświadczalna, podgrupy 1, 2 i 3, barw. Sudanem czarnym. W porównaniu z grupami kontrolnymi nie obserwowano zmian w odczynie na tłuszcze w badanych podgrupach 1, 2 i 3 (ryc. 4).

Szczury (Wistar), grupa kontrolna, barw. hematoks.+ eozyna. Analizowane skrawki z grupy kontrolnej nie wykazywały odchyień od prawidłowej budowy tkanki płucnej. Naczynia krwionośne były obficie wypełnione krwią. Komórki międzypęcherzykowe tworzyły skupienia (ryc. 5).

Szczury (Wistar), grupa doświadczalna, podgrupa 1a, 2a, 3a. Nie stwierdzono różnic w strukturze i barwliwości elementów tkanki płucnej między podgrupami 1a, 2a i 3a jak również w porównaniu z kontrolą (ryc. 6).

Szczury (Wistar), grupa kontrolna, barw. Sudanem czarnym. Odczyn na tłuszcze w tkance płucnej szczura był intensywny. Nabłonek pęcherzyków płucnych i komórki przegród międzypęcherzykowych wydają się być przeładowane ziarenkami sudanofilnymi. Podobnie nabłonek oskrzeli i oskrzelików wykazuje intensywną reakcję na tłuszcze. W błonie Reissensa i tkance łącznej reakcja barwna jest słaba.

Szczury (Wistar), grupa doświadczalna, podgrupy 1a, 2a i 3a, barw. Sudanem czarnym. Nie wykazano różnic w intensywności i lokalizacji odczynu na tłuszcze po podaniu szczurom izoprenaliny, salbutamolu i astmopentu niezależnie od tego czy leki wprowadzano dootrzewnowo, czy doustnie. Podobnie nie zauważono zmian między podgrupami doświadczalnymi a grupą kontrolną (ryc. 7 i 8).

OMÓWIENIE WYNIKÓW BADAŃ

Analiza morfologiczna i reakcje na tłuszcze w tkance płucnej królików i szczurów (Wistar) nie wykazywały odchyień od normy po 6 tygodniach podawania izoprenaliny, salbutamolu i astmopentu niezależnie od dawki

i drogi wprowadzania leków. W zakresie przeprowadzonych badań zjawiska zachodzące w barierze między krwią i powietrzem pęcherzykowym, a także w komórkach międzypęcherzykowych nie uległy zmianie. Obserwacje bariery krwio-pęcherzykowej w mikroskopie elektronowym wskazują wg Groniowskiego i Biczyskowej (6, 7) oraz Wasiutyńskiego i Ajewskiego (11) na to, że utworzona ona jest z komórek śródbłonka włósniczek, błony podstawowej podśródbłonkowej, tkanki łącznej, błony podstawowej podnabłonkowej i komórek nabłonka oddechowego powleczonego od strony światła pęcherzyka surfaktantem albo czynnikiem powierzchniowym lipoproteidowo-mukopolisacharydowym (6, 7, 11).

W naszym doświadczeniu zauważono silniejszą sudanofilność struktur tkanki płucnej oraz więcej komórek międzypęcherzykowych u szczura aniżeli u królików zarówno w grupie kontrolnej, jak i w podgrupach doświadczalnych. Wskazuje to jedynie na istnienie różnic gatunkowych, których obraz nie zmienił się pod wpływem stosowanych leków.

PIŚMIENNICTWO

1. Alleman M.: Schweiz. Med. Wochschr. **102**, 994—997, 1972.
 2. Bagiński S.: Technika mikroskopowa. PWN, Warszawa 1969.
 3. Bass B. H., Disney M. E., Morrison-Smith J.: Lancet **2**, 438, 1969.
 4. Britain R. T., Farmer J. B., Jack D., Martin L. E., Simpson W. T.: Nature **219**, 862—863, 1968.
 5. Droszcz W., Madalińska M., Juszkowa J.: Pol. Arch. Med. Wewn. **48**, 431—437, 1972.
 6. Groniowski J., Biczyskowa W.: Nature **21**, 745—747, 1964.
 7. Groniowski J., Biczyskowa W.: Patol. pol. **16**, 119—128, 1965.
 8. Palmer K. N. V., Diamant M. L.: Lancet **2**, 541, 1969.
 9. Romeis B.: Taschenbuch der mikroskopischen Technik. Berlin 1953.
 10. Tschirdewahn B., Bichmüller H.: Z. f. Kardiol. **61**, 653—662, 1972.
 11. Wasiutyński A., Ajewski Z.: Gruzlica **41**, 1029—1033, 1973.
- Otrzymano 10 XII 1976.

OBJAŚNIENIA RYCIN

Ryc. 1. Królik, płuco, grupa kontrolna, barw. hematoksylina+eozyna. Mikroskop Lumipan C. Zeiss Jena. Pow. ok. 250×.

Ryc. 2. Płuco królika po dożylnym podaniu salbutamolu w dawce 0,5 mg/kg c.c. Barwienie hematoksylina i eozyna. Pow. ok. 250×.

Ryc. 3. Królik, płuco, grupa kontrolna, reakcja sudan czarny. Pow. ok. 250×.

Ryc. 4. Płuco królika po dożylnym podaniu izoprenaliny w dawce 2,5 mg/kg c.c. Reakcja na tłuszczce, sudan czarny. Pow. 250×.

Ryc. 5. Szczur, płuco, grupa kontrolna, barw. hematoksylina+eozyna. Mikroskop Lumipan, C. Zeiss Jena. Pow. 250×.

Ryc. 6. Płuco szczura po doustnym podaniu astmopentu w dawce 200 mg/kg c.c. Barwienie hematoksylina i eozyna. Pow. ok. 250×.

Ryc. 7. Płuco szczura po doustnym podaniu izoprenaliny w dawce 4 mg/kg c.c. Sudan czarny. Pow. ok. 250×.

Ryc. 8. Płuco szczura po dootrzewnowym podaniu izoprenaliny w dawce 25 mg/kg c.c. Reakcja na tłuszcze, sudan czarny. Pow. ok. 250×.

РЕЗЮМЕ

В морфологическом анализе лёгочной ткани после окрашивания гематоксилином и эозином а также в реакции с чёрным суданом на жиры не обнаружено отклонений от нормы после 6 недельного подавания изопреналина, сальбутамола и астмопента независимо от дозы и способа введения препаратов (внутривенно, добрюшинно, перорально).

SUMMARY

A morphologic analysis of the lung tissue after being stained with hematoxylin and eosin and after a reaction to Black Sudan for fats did not show deviations from the norm after a 6 week administration of Izoprenalin, Salbutamol and Astmopent independent of the dose and method of administering the drugs (intravenously, intraperitoneally, orally).

EXPLANATION TO FIGURES

Fig. 1. Rabbit, lung, control group, staining hematoxylin+eosin. Microscopie Lumipan C. Zeiss, Jena. Mag. ca. 250×.

Fig. 2. Rabbit lung after an intravenous administration of Salbutamol in a dose of 0.5 mg/kg c.c. Staining hematoxylin and eosin. Mag. ca. 250×.

Fig. 3. Rabbit, lung, control group, reaction to Black sudan. Mag. ca. 250×.

Fig. 4. Rabbit lung after an intravenous administration of Izoprenalin in a dose of 2.5 mg/kg c.c. Reaction to fats, Sudan Black. Mag. ca. 250×.

Fig. 5. Rat, lung, control group, staining hematoxylin+eosin. Microscope Lumipan, C. Zeiss, Jena. Mag. ca. 250×.

Fig. 6. Rat lung after an oral administration of Astmopen in a dose of 200 mg/kg c.c. Staining hematoxylin and eosin. Mag. ca. 250×.

Fig. 7. Rat lung after an oral administration of Izoprenalin in a dose of 4 mg/kg c.c. Black Sudan, Mag. ca. 250×.

Fig. 8. Rat lung after a intraperitoneal administration of Izoprenalin in a dose of 25 mg/kg c.c. Reaction to fats, Black Sudan. Mag. ca. 250×.

ANNALES UNIVERSITATIS MARIAE CURIE-SKŁODOWSKA

Nakład 600+25 egz., ark. wyd. 29, ark. druk. 23,5+9 wkl. kred. Papier druk. sat. chamois III kl. B1, 80 g. Oddano do składu w kwietniu 1976 r., podpisano do druku w sierpniu 1977 r., wydrukowano w październiku 1977 r.

Cena zł 87,—

Tłoczono w Drukarni UMCS w Lublinie, nr zam. 185/76, J-7.

ANNALES
UNIVERSITATIS MARIAE CURIE-SKŁODOWSKA
LUBLIN—POLONIA

Vol. XXX

SECTIO D

1975

16. C. Chojnowski, J. Iskierko: The Determination of Prothrombin in Human and Bovine Plasma by the Two-Stage Bigg's Method Modified by the Authors.
17. J. Klimek, S. Wawrzycki, J. Wrońska: Some Practical Aspects of Beta-Hydroxyethyl-2, 4-Dinitrophenyl-Disulfide Synthesis.
18. M. Sz waj: The Characteristics of Radioactive Products of Partial Hydrolysis of Ribosomic Proteins.
19. Z. Rudzki: Therapeutic Carbon Granulation with the Aid of Sodium-Carbomethylcellulose Solution. Part I. Adsorptive Power of the Granulate.
20. S. Umer: Stability of Aqueous Prednisolone Solutions.
21. B. Fąfrowicz, H. Mysakowska, L. Kuś, M. Sidor-Smaga, J. Tomaszewski, E. Wojciechowska: The Level of Immunoglobulins IgG, IgA, IgM and IgD in the Serum of Patients with Pulmonary Tuberculosis.
22. A. Krzemiński: Studies on the Immunological Factor in the Sterility of Married Couples.
23. M. Grudzień: Examination of Urinary Estrogens in the Women with Uterine Myoma, Cervical and Ovarian Carcinomas as Compared with those Found in the Women with Functional Bleedings during Climacterium.
24. J. Kozak: Influence of Encortone and Desoxycortone Acetate on some Elements of Gastric Juice, Blood Serum and Urine on Young People.
25. J. Kędracka, J. Zawitkowski: Zinc and Copper Levels in Essential Hypertension.
26. T. Różyło, S. Bryc, B. Chorągiewicz, J. Danilkiewicz: Venograms of Tumors of the Posterior Cerebral Region.
27. A. Pawłowski: Postoperative Acute Pseudomembranous Enterocolitis.
28. K. Grzycka, E. Kot: The Phytobiological Determination of the Cytostatic Activity of Phthalimide Derivatives.
29. M. Grudzień, M. Waga-Rzucidło, J. Tynecki: Serum Acid Mucopolysaccharides (PMS) in Tissues and the Effusion of Ovarian Tumors in Women.

ANNALES
UNIVERSITATIS MARIAE CURIE-SKŁODOWSKA
LUBLIN—POLONIA

Vol. XXX

SECTIO D

1975

30. A. Pawłowski, L. Postępski: An Unusual Case of Massive Bleeding from the Upper Gastro-Intestinal Tract.
31. F. Woźniak: *Mucoviscidosis* in Children from the Lublin Province in the Light of Autopsy Material Gathered during the Years 1971—1974 by the Institute of Pathological Anatomy of the Medical Academy in Lublin.
32. J. Miłkowska, T. Krzaczek, A. Przychodzeń: Anatomical and Histochemical Investigations on some Species of the Genus *Rumex* L.
33. J. Kozak: The Protection of Students' Health in Lublin during the 30 years of People's Republic.
34. G. Szarugiewicz: Nursing Aid as Seen by the Geriatric Patient.
35. Z. Kleinrok, R. Czajka, J. Oleszczuk: Influence of the Substitution of Kalium Chloride by Lithium Chloride or TRIS on the Isolated Rat Jejunum Sensitivity to Acetylcholine and 5-Hydroxytryptamine and the Isolated Heart Sensitivity to Noradrenaline.
36. T. Spruch: Morphological Observations of the Epithelial Cells of a Prostate and Seminal Vesicles after Vasectomy.
37. Z. Kleinrok, E. Jagiełło-Wójtowicz: The Central Action of Intraventricular 5-Hydroxytryptamine in the Rat.

Adresse:

UNIwersytet Marii Curie-Skłodowskiej

BIURO WYDAWNICTW

Plac Litewski 5

20-080 LUBLIN

POLOGNE

Cena zł 87,—