

воски та препарати на їхній основі. / Н.О. Алексєєнко, О.С. Павлова, Б.А. Насібуллін, Д.С. Ручкіна. — Одеса: ЮНЕСКО-СОЦІО, 2002. — Ч. 3.— 114 с.

6. Чорнобиль, пристосувально-захистні системи, реабілітація / За ред. П.Г. Костюка, І.Л. Поповича, С.В. Івасівки [та ін.] — К.: КОМП'ЮТЕРПРЕС, 2006. — 348 с.

7. Гланц С. Медико-біологіческая статистика / С. Гланц. М.: Практика, 1999. — 459 с.

Реферат

**ОСОБЛИВОСТІ РЕАКЦІЙ ПОПУЛЯЦІЙ КЛІТИН ПЕРИФЕРИЧНОЇ КРОВІ І ЛІМФОЇДНОЇ ТКАНИНИ НА ДІЮ ТРИВАЛОГО ІММОБІЛІЗАЦІЙНО-ЕМОЦІЙНОГО СТРЕСУ**  
**Насібуллін Б.А., Змієвський А.В., Павлова О.С.**

На 40 білих-безпородних щурах-самцях оцінювали зміни у клітинах периферичної крові та клітинному пулі селезінки при тривалому іммобілізаційно-емоційному стресі. В результаті виконаних досліджень встановили, що функціональні можливості фагоцитів периферичної крові зменшуються при одночасному відносному збільшенні долі ретикулярних клітин в мазках-відбитках селезінки. Загальний вміст лейкоцитарних елементів зменшується. Зниження функціональної активності фагоцитів периферичної крові через керуючі системи впливає на інтенсивність проліферації елементів клітинного пула паренхіми селезінки, таким чином зв'язок визначених феноменів опосередкований.

**Ключові слова:** стрес, імунна відповідь, мазок-відбиток.

Стаття надійшла 22.02.2011 р.

**FEATURES OF REACTIONS OF CELL'S POPULATIONS OF PERIPHERAL BLOOD AND LUMPHOID TISSUE ON THE ACTION OF PROTRACTED IMMOBILIZED-EMOTIONAL STRESS**  
**Nasibullin B.A., Zmievskiy A.V., Pavlova E.S.**

On 40 white-not purebred male rats estimated variations in cells of peripheral blood and a cellular pool of a spleen at long immobilized-emotional stress. As a result of the lead researches authors have revealed decrease in functionalities of phagocytes of peripheral blood at a simultaneous relative increase of fraction reticular cells in prints of a spleen. The general content leucocytal elements decreases. Decrease in functional activity of phagocytes of peripheral blood, through operating mechanisms communication of the revealed phenomena mediated influences intensity proliferation elements of a cellular pool parenchyma spleens, thereby communication of the revealed phenomena mediated.

**Key words:** stress, immune reaction, print of a spleen.

УДК: 615.276:615.06:547.835

М.В. Сявухиня, А.В. Гаран  
Національний фармацевтичний університет, м. Харків

**ИЗУЧЕНИЕ УЛЬЦЕРОГЕННОГО И МЕСТНОРАЗДРАЖАЮЩЕГО ДЕЙСТВИЯ МЕТАКРУКСА**

В работе представлены исследования возможного ulcerогенного и местнораздражающего действия нового фармакологического вещества метакрукса. Установлено, что ulcerогенное действие данного вещества на слизистую оболочку желудка проявляется лишь в дозах, которые превышают  $ED_{50}$  более чем 12 раз. В отличие от ацетисалициловой кислоты, метакрукс не потенцирует ulcerогенное действие этанола и не обладает местнораздражающим действием.

**Ключевые слова:** метакрукс, ulcerогенное действие, крысы.

*Работа выполнена в соответствии с планом научно-исследовательских работ Национального фармацевтического университета (№ Гос. регистрации 01.01.0003124, шифр ВН 10.07.0030.02).*

Нестероидные противовоспалительные средства (НПВС) являются одной из самых назначаемых групп лекарственных средств. По данным ВОЗ препараты данной группы занимают 2-е место после антибиотиков по массовости применения. Во всем мире НПВС ежедневно потребляют примерно 30 млн. человек, а ежегодно – более 300 млн., причем только 0,3% пациентов приобретают противовоспалительные препараты по рецепту, остальные используют безрецептурные лекарственные формы. Они показаны при воспалении мягких тканей, опорно-двигательного аппарата, после операций и травм, при неспецифических поражениях миокарда, паренхиматозных органов, аднексите, проктите, ревматических заболеваниях (ревматоидный артрит, ювенильные артриты, ревматизм, анкилозирующий спондилит, болезнь Стилла, синдром Рейтера, системная красная волчанка, фибромиалгии), псориазическом артрите, тендовагинитах, меналгиях, периодонтитах и др. НПВС крайне широко используют для симптоматической терапии болевого синдрома различного генеза и лихорадочных состояниях [7,9,10,11]. Основными требованиями, предъявляемыми к современным НПВС, являются эффективность и безопасность. Независимо от принадлежности НПВС к той или иной химической группе, для них свойственны общие побочные эффекты, которые могут проявиться как при длительном, так и при кратковременном приеме этих препаратов.

По данным зарубежных авторов побочные эффекты при приеме НПВС встречаются примерно в 25% случаев, в том числе у 5% больных они представляют серьезную угрозу жизни. Особенно высок риск побочных эффектов у лиц пожилого возраста, которые составляют более 60% потребителей НПВС. Необходимо также отметить, что при многих заболеваниях существует необходимость длительного приема препаратов. Поэтому в последние годы особое внимание уделяется проблеме безопасного применения НПВС [2]. Самые тяжелые побочные действия при назначении практически всех НПВС – нарушения со стороны желудка, от легких диспептических расстройств до развития язв и гастродуоденальных кровотечений. [5,14]. Минимален риск побочных эффектов со стороны ЖКТ у преимущественных и селективных блокаторов ЦОГ-2 (мелоксикам – 7,2%, рофекоксиб – 7,4, целекоксиб – 6%), у неселективных препаратов он наибольший у индометацина, существенно меньше (и практически одинаков между собой) у диклофенака и кетонала; препараты ибупрофена хорошо переносятся, но имеют более слабую, по сравнению с предыдущими средствами, противовоспалительную активность. Меньше влияют на ЖКТ препараты для парентерального и ректального ведения, значительно меньше – препараты для местного применения. В связи с этим, современная экспериментальная фармакология уделяет много внимания поиску новых эффективных и менее безопасных НПВС. Производные акридина являются источником новых биологически активных веществ синтетического происхождения [1]. На основании проведенного фармакологического скрининга для доклинического изучения отобрана пиперидиновая соль 4-метокси-6-метил-акридинил-9-тиоуксусной кислоты (условное название «Метакрукс»), обладающего выраженным противовоспалительным и анальгетическим действием. Экспериментально доказана перспективность проведения первой фазы клинических испытаний в качестве противовоспалительного средства нестероидной структуры.

**Целью** работы было изучение ulcerогенного и местнораздражающего действия метакрукса в опытах на лабораторных животных.

**Материал и методы исследования.** Специфическую фармакологическую активность метакрукса, изучали в соответствии с методическими рекомендациями по экспериментальному (доклиническому) исследованию нестероидных противовоспалительных фармакологических веществ [8].

Для проведения экспериментального изучения специфической фармакологической активности в условиях полукрупного синтеза наработан порошок-субстанция метакрукса на кафедре неорганической химии Запорожского государственного медицинского университета под руководством доктора фармацевтических наук, профессора Мартыновского А.А. Метакрукс представляет собой белый кристаллический порошок без запаха, растворим в диметилформамиде, диметилсульфоксиде, ледяной уксусной кислоте, водных растворах щелочей, трудно растворим в воде, нерастворим в эфире.

Изучение возможного повреждающего действия метакрукса на слизистую оболочку (СО) желудка и двенадцатиперстной кишки изучено на белых крысах линии Вистар массой 135-180г по методу E. Marazzi-Uberti [15]. Голодавшим, в течение 24 часов, крысам с помощью специального металлического зонда однократно внутривентрикулярно, вводили метакрукс в дозе 5, 20 и 100 мг/кг. Спустя 4 часа после введения исследуемых веществ под эфирным наркозом проводили эвтаназию животных методом мгновенной декапитации и проводили осмотр желудка и патоморфологические исследования [6,12].

Степень повреждения желудка и кишечника оценивали в баллах: 0-баллов – отсутствие повреждения, 1 балл – от 1 до 3 небольших язв, 2 балла – более 3 небольших язв, 3 балла – язва значительных размеров и несколько небольших язв, 4 балла – несколько больших язв, 5 баллов – прободная язва. Кроме того, симптомы, предшествующие образованию деструкций в желудочно-кишечном тракте и указывающие на определенные трофические нарушения в его слизистой оболочке (отек, гиперемия, инъекция сосудов, кровоизлияния), оценивали в 0,5 балла. В каждой опытной и контрольной группах определяли процент животных с повреждением слизистой желудка и кишечника.

Индекс изъязвления (ИИ) рассчитывали по формуле:

$$\text{ИИ} = \frac{\text{степень изъязвлений} \cdot \% \text{ животных с язвами}}{100\%}$$

Повторно в течение 14 дней метакрукс вводили 10 крысам в дозе ЕД<sub>50</sub> (8,5 мг/кг) ежедневно однократно. Макроскопическое исследование желудка и кишечника у крыс проводили через 14 суток. Проведено также исследование действия метакрукса на слизистую оболочку желудочно-кишечного тракта в условиях экспериментальных этаноловых язв желудка и двенадцатиперстной кишки. Изъязвление слизистой желудка и двенадцатиперстной кишки вызывали введением крысам, голодавшим в течение суток абсолютного этилового спирта в количестве 5 мл/кг [15]. Изучение местно раздражающего действия метакрукса проводили на кроликах породы Шиншилла. Однократно наносили 2,5% водную суспензию, стабилизированную твином-80, на конъюнктиву глаза. Раствор метакрукса вводили по 1-2 капли в конъюнктивальный мешок глаза кролика однократно в течение 5 дней. Наблюдение вели ежедневно в течение 6 часов [3]. На протяжении проводимых экспериментальных исследований с животными обращались в соответствии с положениями Европейской конвенции по защите позвоночных животных, которые используются для экспериментальных и других научных целей [4]. Полученные данные статистически обрабатывали с использованием t-критерия Стьюдента, разницу считали достоверной при  $p < 0,05$  [13].

**Результаты исследования и их обсуждение.** Анализ полученных результатов (табл. 1) показал, что ацетилсалициловая кислота вызывает слушивание клеток эпителия, геморрагическое воспаление СО желудка и 12-

перстной кишки. В дозе 100 мг/кг ацетилсалициловая кислота вызывала повреждение СО желудка у 100% животных (индекс изъязвления 2,4), а диклофенак в дозе 50 мг/кг вызывал повреждение СО желудка у 60% крыс (индекс изъязвления 0,78). Метакрукс в дозах 5 и 20 мг/кг не вызывал повреждения СО и симптомов, предшествующих деструкции. Слабое ulcerогенное действие проявлялось лишь при введении его в дозе 100 мг/кг. В данной дозе метакрукс вызывал повреждение СО у 20% крыс, индекс изъязвления составил 0,08, что в 30 раз меньше, чем при введении ацетилсалициловой кислоты. Установлено, что ежедневное введение метакрукса в дозе 8,5 мг/кг в течение 14 дней не вызывает у крыс изменений слизистой оболочки желудка и двенадцатиперстной кишки.

Таблица 1

**Действие метакрукса, диклофенака и ацетилсалициловой кислоты на слизистую желудочно-кишечного тракта (n=10)**

Соединения	Доза, мг/кг	% животных с повреждениями	Степень повреждения	Индекс изъязвления
Метакрукс	5	0	0	0
	20	0	0	0
	100	20	0,4±0,01	0,08
Диклофенак	10	20	0,6±0,02	0,12
	50	60	1,3±0,12	0,78
Ацетилсалициловая кислота	100	100	2,4±0,18	2,4

Исучено влияние метакрукса на слизистую желудка и кишечника в условиях экспериментальных язв желудочно-кишечного тракта у крыс, вызванных этиловым спиртом.

Опыты были проведены на белых крысах массой 140-180 г. В каждой серии было по 10 животных.

Анализ полученных результатов (табл. 2) показал, что ацетилсалициловая кислота в дозе 100 мг/кг значительно потенцирует ulcerогенное действие этилового спирта, индекс изъязвления равен 4,7.

Метакрукс в дозе 8,5 мг/кг и диклофенак в дозе 8,0 мг/кг не вызвали достоверных различий в степени изъязвления слизистой оболочки желудка по сравнению с контрольной группой.

Таблица 2

**Ульцерогенное действие метакрукса, диклофенак-натрия и аспирина на модели этаноловых язв у белых крыс (n=10)**

Условия опыта	Доза, мг/кг	Степень повреждения в баллах	Число крыс с повреждением слизистой	Индекс изъязвления
Контроль (этиловый спирт)	-	3,4±0,21	100	3,4
Метакрукс	8,5	2,4±0,13	100	2,4
Ацетилсалициловая кислота	100,0	4,7±0,21*	100	4,7*
Диклофенак	8,0	3,1±0,12	100	3,1

Примечание: "\*" обозначена достоверность  $p < 0,05$  во отношению к контролю.

Исследование местнораздражающего действия проведено на кроликах породы Шиншилла. Установлено, что после ежедневного однократного введения в конъюнктивальный мешок глаза кролика по 1-2 капли 2,5% водной суспензии метакрукса в течение 5 дней слизистая конъюнктивы и склеры опытного глаза у кроликов не отличалась от таковой контрольного глаза. Через 24 и 48 часов у кроликов после нанесения глазных капель в конъюнктивальный мешок, не выявлено каких-либо изменений состояния слизистой конъюнктивы глаз и диаметра зрачка. У кроликов метакрукс не вызывал отека век, помутнение роговицы, слезотечения, токсикодермии и конъюнктивитов.

#### Выводы

1. Метакрукс проявил слабое ulcerогенное действие на слизистую оболочку желудка голодавших животных лишь в дозе, превышающей  $ED_{50}$  в 12 раз. Метакрукс не потенцирует ulcerогенное действие этилового спирта.
2. Метакрукс не вызывает местнораздражающего действия на слизистую конъюнктивы глаз у кроликов породы Шиншилла.

*В дальнейшем считаем перспективным продолжить исследования по изучению различных фармакологических эффектов и побочных действий метакрукса на лабораторных животных.*

#### Литература

1. Акридин – основа для создания лекарственных средств / А.К. Сухомлинов, Д.К.Шаха, З.Г.Сычева [и др.] // Фармац. журн. – 1984. – №1. – С. 29-34.
2. Астахова А.В. Нестероидные противовоспалительные средства (НПВС), спектр побочных реакций // Безопасность лекарств – 2000. – № 1. – С. 26-30.
3. Гацура В.В. Методы первичного фармакологического исследования биологически активных веществ // М.: Медицина, – 1974. – 143 с.
4. Експериментальне вивчення токсичної дії потенційних лікарських засобів / В.М.Коваленко, О.В.Стефанов, Ю.М.Максимов, І.М.Трахтенберг // Доклінічні дослідження лікарських засобів: метод.рек. / за ред. член-кор. АМН України О.В.Стефанова. – Київ: Авіцена, 2001. – С.74-97.
5. Ждан В.М., Катеренчук І.П., Ярмола Т.І. Діагностика, профілактика і лікування НПВЗ-гастропатій. – 2005. – 111 с.
6. Западнюк М.П., Западнюк В.И., Захария Е.А. Лабораторные животные. Использование в эксперименте. Киев: Высшая школа, 1983. – 378 с.

7. Избранные лекции по клинической ревматологии / под ред. В.А. Насоновой, Н.В. Вунчука, М., Медицина, 2001, 272 с.
8. Методические рекомендации по экспериментальному (доклиническому) изучению нестероидных противовоспалительных фармакологических веществ / Под ред. Тринуса Ф.П. Управление по внедр. нов. лек. средств и мед. техники, ФК МЗ СССР. – М., 1983. – 11 с.
9. Рациональная фармакотерапия ревматических заболеваний: руководство для практических врачей / под общ. ред. В.А. Насоновой, Е.А. Насонова, М., Литтерра, 2003, 507 с.
10. Рациональное применение нестероидных противовоспалительных препаратов в офтальмологии / Н.В. Бездетко, И.А. Зупанец, Г.Ф. Жабоедов, П.А. Бездетко. – К.; Х., 2003. – 28 с.
11. Рациональне застосування нестероїдних протизапальних препаратів при лікуванні захворювань суглобів / І.А. Зупанець, В.М. Коваленко, Г.В. Дзяк та ін. – К.; Х., 2002. – 24 с.
12. Требования к доклиническому изучению общетоксического действия новых фармакологических веществ / Под ред. Арзамасцева Е.В. Управление по внедрению нов. лек. средств и мед. техники, ФК МЗ СССР. – М., 1985. – 19с.
13. Сернов Л.Н. Элементы экспериментальной фармакологии / Л.Н.Сернов, В.В.Гацура. – М.:Медицина, 2000. – С.308-328.
14. Свищицкий А.С. НПВП гастродуоденитов у больных остеоартрозом: особенности диагностики, профилактики и лечения / Научно-практическая ревматология, 2002, №3, с. 26-31.
15. Marrasi-Uberti E., Turba C. The experimental gastric ulcer from histamin in guinea-pigs. Rept. II. Methodology for biologically controlling the anti-ulcer activity of drugs // Med. Exptl.- 1961.- Vol. 5, N 1.- P. 9-14.

Резюме

**ВИВЧЕННЯ МОЖЛИВОСТІ УЛЬЦЕРОГЕННОЇ ТА МІСЦЕВОПОДРАЗНЮЮЧОЇ ДІЇ МЕТАКРУКСА**

**Савохіна М.В., Таран А.В.**

У роботі представлені дослідження можливої ulcerогенної та місцевоподразнюючої дії нової фармакологічної речовини метакрукса. Встановлено, що ulcerогенна дію даної речовини на уражену слизову оболонку шлунка виявляється лише в дозах, які перевищують ED<sub>50</sub> більш ніж у 12 разів. На відміну від ацетісаліцилової кислоти, метакрукс не потенціює ulcerогенну дію етанолу і не має місцевоподразнюючої ефекту.

**Ключові слова:** метакрукс, ulcerогенна дія, щури.

Стаття надійшла 22.02.2011 р.

**STUDY OF POSSIBLE ULCEROGENIC AND LOCALLY IRRITATING ACTIONS OF METACRUCS**

**Savokhina M.V., Taran A.V**

The paper presents a study of possible ulcerogenic and locally irritating action a new pharmacological substances metacrucs. It was found that ultserogennoe effect of the substance in the mucous membrane of the stomach is manifested only in doses that exceed ED<sub>50</sub> are more than 12 times. Unlike acetisalicilic acid metacrucs not ulcerogenic potentiator effect of ethanol and no locally irritating action.

**Key words:** metacrucs, ulcerogenic effect, rats.

УДК 616-008.9-089.843-092.4:615.468.6

Л.В.Сьомницька, Б.О.Кисенько  
ВДНЗ України «Українська медична стоматологічна академія», м.Полтава

**СИСТЕМНА ДІЯ НОВИХ МОДИФІКОВАНИХ ХІРУРГІЧНИХ НИТОК НА ВІЛЬНОРАДИКАЛЬНІ ПРОЦЕСИ В КРОВІ ЩУРІВ ЗА УМОВ ХІРУРГІЧНОЇ ТРАВМИ НА ТЛІ ХРОНІЧНОГО ПСИХОЕМОЦІЙНОГО СТРЕСУ**

У експерименті на 45 білих щурах досліджена роль хірургічних шовних матеріалів в змінах вільнорадикальних процесів в крові щурів при хірургічній травми на тлі хронічного психоемоційного стресу. Виявлено, що в умовах моделювання останнього перед лапаротомією більшою мірою виявляється специфічна дія хірургічних ниток, імплантованих в міжм'язову кишеню передньої черевної стінки, на стан вільнорадикального пероксидного окислення ліпідів і антиоксидантної системи в крові щурів. Показана здатність мексидола і L-аргініна, введених у складі хірургічних ниток, надавати системну дію на організм - пригнічувати ПОЛ і активувати компоненти антиоксидантної системи в крові.

**Ключові слова:** хірургічна травма, хронічний стрес, вільнорадикальне окислення, мексидол, L-аргінин.

Стаття є фрагментом планової НДР ВДНЗУ «Українська медична стоматологічна академія» «Кисень- та NO-залежні механізми ушкодження внутрішніх органів та їх корекція фізіологічно активними речовинами» (№ держреєстрації 0108U010079).

Хірургічна травма розглядається як стан поліфункціональних змін, що виникають в організмі хворого під впливом агресивних факторів, головними з яких є: психоемоційна напруга, лікувальні та діагностичні маніпуляції, очікування операції, страх, депресія вегетативних функцій, біль, патологічні рефлексії невольного