

(США).- М.: Медицина, 1979.- 296с.
A mathematical model for tumor volume

evaluation using two-dimensions /
J.Feldman, R.Goldwasser, S.Mark [et

al.] //JAQM.- 2009.- Vol.4, №4.-
P.455-462.

Хавич О.А.

СРАВНИТЕЛЬНАЯ ОЦЕНКА ПРОТИВООПУХОЛЕВОГО ДЕЙСТВИЯ КОМБИНАЦИИ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ НА ОСНОВЕ ФЛУДИНАТА

Резюме. Поиск препаратов группы антиметаболитов пиримидинового ряда, а именно фторпиримидинов, способных расширить арсенал химиотерапии и повысить эффективность лечения рака молочной железы, остается актуальным. Наши исследования посвящены сравнительному изучению противоопухолевой активности комбинации, в состав которой входит 5-ФУ и комбинации с заменой 5-ФУ на флудинат (аддукт 5-фторурацила и натриевой соли дифенилфосфорной кислоты). Исследование торможения роста опухолей по массе, показало, что комбинация, в состав которой входит флудинат (комбинация 2), тормозила рост опухолей на 95,98%, комбинация 1 (в состав которой входит 5-ФУ) тормозила рост аденокарциномы молочной железы на 91,64% в сравнении с контрольной группой животных. Уменьшение концентрации 5-ФУ в комбинации 2 в 3 раза в сравнении с комбинацией 1 (учитывая молярные соотношения) сохраняет противоопухолевое действие комбинации 2 и составляет более 72,0% в сравнении с контролем.

Ключевые слова: флудинат, 5-ФУ, комбинации, противоопухолевое действие, аденокарцинома молочной железы Ca755.

Khavych O.A.

COMPARATIVE EVALUATION OF THE FLUDINAT-BASED DRUGS COMPOUNDS' ANTITUMOR ACTION

Summary. Search for products of some pyrimidine antimetabolites like fluor-pyrimidine, able to expand the arsenal of chemotherapy and improve treatment of breast cancer, is still important. The aim of our study was to research the antitumor activity of the 5-fluorouracil (5-FU) compound and the one where the 5-FU was replaced to fludinat (5-FU and biphenyl phosphoric acid sodium adduct). The tumor growth by weight research demonstrated that the compound 1 resulted breast adenocarcinoma growth inhibition on 91,64%. The combination 2 decelerated the development of tumors on 95,98% compare to the animals control group. The 3-times reduction of 5-FU concentration in compound 2 compare to the compound 1 (considering molar ratio) preserves antitumor activity of the compound 2 in more than 72% compare to control. The compounds of drugs with 5-FU replacement to fludinat leads to Ca755 growth inhibition up to 96% compare to control. Reduction the 5-FU concentration in fludinat-contains compound leads to inhibition of tumor growth over 72%.

Key words: fludinat, 5-FU, compound, antitumor activity, breast adenocarcinoma Ca755.

Стаття надійшла до редакції 24.04.2013 р.

Хавич Ольга Олександрівна - к. мед. н., провідний науковий співробітник ДУ "Інститут фармакології та токсикології НАМН України", відділ онкофармакології; khavych@ukr.net.

© Захаренко В.В.

УДК: 616-006.001.6: 615.217.22 + 615.217.043

Захаренко В.В.

Государственное учреждение "Институт фармакологии и токсикологии НАМН Украины", отдел онкофармакологии (ул. Эжена Потье, 14, г. Киев, 03680, Украина)

ВЛИЯНИЕ ПРОПЕСА НА ПРОЦЕССЫ ВОСПАЛЕНИЯ

Резюме. Проведено изучение влияния на процессы воспаления противоопухолевого препарата Пропес, представляющего собой экстракт из эмбриональных тканей крупного рогатого скота. Показано, что, помимо выраженного противоопухолевого и противометастазного действия, препарату присуща способность влиять на процессы воспаления: уменьшать развитие декстранового отека, температурную реакцию на фоне введения пирогена. Важной особенностью Пропеса является его выраженное анальгетическое действие (термическое, механическое раздражения). Полученные данные предполагают наличие отмеченных свойств на фоне развития опухолей, приводящих к болевым реакциям, перифокальному отеку, лихорадке.

Ключевые слова: Пропес, анальгезирующее, противоотечное, жаропонижающее действие.

Введение

Пропес - противоопухолевый препарат из эмбриональной печени крупного рогатого скота, разрешен для медицинского применения в Украине. Как известно, Пропес и другие противоопухолевые препараты могут применяться не только при опухолевой болезни, но и при ряде патологических состояний, связанных с процессами воспаления. Наличие их влияния на отеки, боль, лихорадку добавляет положительных свойств и при опухолевой болезни, нередко сопровождающей-

ся перифокальным отеком, болью, повышением температуры.

Целью данной работы являются исследования Пропеса на нормальных животных.

Материалы и методы

Анальгезирующее действие Пропеса изучали при действии аллогенов различной природы - термическом раздражении [ГОСТ 12.1.007-76, 1990] и механи-

Таблиця 1. Анальгезирующая активность Пропеса для белых мышей при термическом раздражении (n=10).

Статистические показатели	Масса тела, г	Порог болевой чувствительности, с							
		Исходные данные	30 мин	1 ч	2 ч	3 ч	4 ч	5 ч	24 ч
Контроль									
M±m	20,4±0,3	21,2±1,33	25,2±0,8	28,0*±1,23	27,6*±1,34	24,0±1,34	21,9±1,34	20,3±0,56	20,6±0,56
Прирост*			4,0	6,8	6,4	2,8	0,7	0,9	0,4
% изменения*			18,8	32,3	30,2	13,2	3,3	4,24	1,89
Пропес									
M m	20,5±0,3	19,6±0,56	26,4*±0,88	33,8*±2,48	30,2*±0,90	28,2*±0,78	25,1*±0,68	23,3*±0,45**	21,2±1,46
Прирост*			6,8	14,2	10,6	9,2	5,5	3,7	0,6
% изменения*			34,69	72,4	54,08	35,3	28,06	18,87	3,06

Примечание: * - достоверно по отношению к исходным данным соответствующей группы животных; ** - достоверно по отношению соответствующего периода наблюдения животных контрольной группы.

Таблиця 2. Анальгезирующее действие Пропеса при механическом соединении конечностей белых крыс (n=6).

Статистические показатели	Болевая чувствительность конечности, г/см ²			
	Исходные данные		Через 1 ч	
	Интakтная лапка	Лапка с отеком	Интakтная лапка	Лапка с отеком
Контроль				
M±m	9,62±0,32	7,32±0,38	9,32±0,36	7,50±0,20
Пропес				
M±m	9,40±0,43	7,6±0,33	11,7* (***)±0,49	14,6* (***)±0,42

Примечание: * - вероятность изменений относительно животных контрольной группы; ** - вероятность изменений относительно исходных данных животных этой же группы.

ческом раздражении конечностей [Сепетлиев, 1965].

Термическое раздражение осуществляли с помощью ультратермостата, в котором поддерживали температуру на уровне 55°C. Животных (здоровые взрослые белые мыши обоих полов, массой 18-20 г) помещали на стеклянные пластины в термостате с указанной температурой. Показателем анальгезии было увеличение латентного периода защитной реакции животных под влиянием Пропеса, вводимого после трехкратного измерения порога болевой чувствительности у животных. Из опыта выводили животных, чувствительность которых отличалась от средней более чем на 10%. Пропес вводили внутримышечно в дозе 90 мг/кг однократно. Затем через каждый час определяли порог

Таблиця 3. Противоотечная активность Пропеса (n=6).

Статистические показатели	Объем ступни конечности, у.е.				
	Время наблюдения, ч				
	исходные данные	1	2	3	24
Контроль					
M±m	2,12±0,10	4,8*±0,21	6,6*±0,10	6,4*±0,19	3,2*±0,20
Пропес					
M±m	2,2±0,1	3,3* (***)±0,1	4,3* (***)±0,2	4,1* (***)±0,2	2,3**±0,20

Примечание: * - достоверность изменений относительно исходных данных; ** - достоверность изменений относительно аналогичного времени наблюдения животных контрольной группы.

болевой чувствительности животных.

Влияние Пропеса на болевую чувствительность интактных тканей и при воспалительных процессах исполнено по методу [Сепетлиев, 1965], который дает возможность сравнивать действие препаратов на интактных парных органах и при воспалении одного из них. Согласно условиям опыта, после 3-кратного определения порога болевой чувствительности на правой и левой конечностях, 0,1 мл 6% раствора декстрана вводили под апоневроз задней правой лапки крыс. Декстран, как известно, освобождая из тучных клеток медиаторы воспаления, в частности серотонин и гистамин, способствует развитию асептического воспаления с максимумом развития через 1 ч после введения. В это время (через 1 ч после введения декстрана) снова определяли порог болевой чувствительности на интактной лапке и лапке, в которую вводили декстран. Далее вводили исследуемый препарат, а через 1 ч снова определяли порог болевой чувствительности. Полученные результаты представлены в таблице 2.

Отеки имеют различное происхождение, и их устранение может осуществляться препаратами разных фармакологических групп. Одной из наиболее распространенных причин отеков являются воспалительные процессы, которыми сопровождается большинство заболеваний. В связи с этим было проведено изучение влияния Пропеса на экссудативные процессы воспаления, вызванного 0,5% раствором серотонина креатинин-

Таблиця 4. Антипиретические свойства Пропеса при лихорадке, вызванной пивными дрожжами (6,0 мл/кг 20 % закваски внутримышечно) (n=5).

Статистические показатели	Температура тела, °C					
	Исходные данные	Повышенная	время после tmax			
			1	2	3	4
Контроль						
M±m	38,0±0,11	39,9*±0,30	39,9*±0,11	39,5*±0,10	39,4*±0,19	38,3±0,11
Пропес						
M±m	37,9±0,19	39,6*±0,06	39,0*/**±0,15	38,8*/**±0,12	38,3**±0,07	38,04±0,17

Примечание: * - достоверно относительно исходных данных температуры соответствующей группы животных; ** - достоверно относительно аналогичного срока наблюдения животных контрольной группы.

сульфата, вводимого подапневроз задней ступни крыс. Острое воспаление ступни, развившееся в течение (1-4) ч, явилось удобной моделью для изучения противовоспалительного действия различных лекарственных средств. Измерение отеков проводили методом плетизмометрии. Эффективность препарата оценивали степенью изменений объема ступни крыс в сравнении с животными контрольной группы. Измерение объема проводили через каждый час после введения флогогенного агента в течение 3 ч, а затем - через 24 ч. Пропес вводили профилактически - за 30 мин до инъекции серотонина.

Влияние Пропеса на лихорадку, было изучено в динамике температуры тела у белых крыс, лихорадка вызванная внутримышечным введением 2% закваски пивных дрожжей (6 мл/кг).

Влияние препарата Пропес на данную модель лихорадки изучено на 30 белых крысах с массой тела 160-180 г. В начале исследования животным измеряли ректальную температуру тела электротермометром ТСМ-2 на глубине 5 см, затем вводили закваску дрожжей и через каждые 60 мин повторно определяли температуру тела. Показано, что максимально температура тела повышается через 2 ч. В это время формировали подопытные группы животных таким образом, чтобы в среднем повышение температуры составляло (1,5-1,9) С, исключая из дальнейших исследований животных с большими или меньшими отклонениями температуры. После этого животным исследуемой группы вводили препарат Пропес и продолжали измерение температуры тела через каждый час.

Результаты. Обсуждение

Согласно приведенным результатам, однократное введение Пропеса в течении 1-3 часов снижает чувствительность интактных тканей к действию термических факторов (табл. 1). Показано, что анальгезирующий эффект Пропеса проявляется относительно как интактной стопы, так и при ее воспалении, при этом степень его выраженности более существенна при наличии воспаления. Это позволяет сделать предположение о противовоспалительных (противоотечных) механизмах анальгезирующего эффекта Пропеса (табл. 2).

Под влиянием серотонина (декстрановый отек) (табл. 3) и Пропеса отек лапки крыс уменьшается в 1-3 раза в сравнении с контрольными животными и не достигает уровня контроля вплоть до 25 суток с момента воздействия Пропеса на данную модель.

Пропесу свойственно антипиретическое действие. Однократное введение препарата способствует нормализации температуры тела крыс уже через 2 часа (табл. 4).

В целом, нами впервые изучено противовоспалительное, анальгезирующее и жаропонижающее действия Пропеса в эксперименте. Препарат обладает анальгетическим действием при термическом раздражении [ГОСТ 12.1.007-76, 1990]- 70,0% (1 ч), с последующим ослаблением эффекта (5 ч - 18,9%). Препарат обладал анальгезирующим действием в одновременном опыте на нормальной и воспаленной лапках крыс [Сепетлиев, 1965] - 25,5; 94,7%; что не уступает либо превосходит активность ряда противоопухолевых средств (циклофосфан, хлофиден, фторафур, рубомицин и др.) [Berrebi, Manoussos, 1981; Laumond, 1986].

Показано, что Пропес полностью не предупреждает деструктуризацию капилляров кожи мышей при введении медиатора воспаления гистамина, однако существенно ослабляет этот эффект, т.е. обладает определенным мембраностабилизирующим действием.

Пропес обладает определенным противоотечным действием (серотониновый отек). Объем лапки уменьшается на 31,3% (1 ч) и держится на этом уровне до 24 ч с момента введения Пропеса.

Препарат нормализует температуру тела крыс (пироген - пивные дрожжи) через 2 ч после введения, т.е. Пропес имеет антипиретическое действие.

Таким образом, проведенное изучение влияния Пропеса на процессы воспаления позволяет считать, что препарат обладает выраженным анальгетическим, определенным противоотечным и антипиретическим действием.

Выводы и перспективы дальнейших разработок

Пропес обладает противовоспалительным действием: снижает чувствительность к термическим и меха-

ническим раздражениям, тормозит развитие серотонинового отека, снимает лихорадку, вызванную пирогеном (закваска пивных дрожжей).

Дальнейшее изучение процессов воспаления в условиях применения Пропеса и других противоопухо-

левых средств позволит разработать рациональных режим их применения, в том числе при опухолевой болезни, которая сопровождается развитием перифокального воспаления, боли и изменения температурных реакций.

Список литературы

- ГОСТ 12.1.007-76. Вредные вещества, классификация и общие требования безопасности. - М.: Изд.стандартов, 1990. - С.5.
- Сепетлиев Д. Статистические методы в научных медицинских исследованиях /Д. Сепетлиев //Медицина и физкультура. - 1965. - С.419.
- Pat. 0249563 A1, EP, МПК А61К 35/54. Extraits tissulaires embryonnaires d'organes animaux, utiles comme stimulants des fonctions metaboliques organiques humaines /Laumond G. (FR); Gillard Marie-Louise et al (FR). - № 87401332.9, заявл. 12.06.1987, опубл. 16.12.1987, бюл. 1987/51.
- Pat. 4296099 A, US, МПК А61К 35/48, А61К 7/42. Process for extracting embryonic calf skin and pharmaceutical compositions containing the same / Berrebi C. (FR), Manoussos G. (FR); L'oreal (FR). - № 06/149,561, заявл. 13.05.1980, опубл. 20.10.1981 J. Пат. США. 149561, 13.05.80.

Захаренко В.В.

ВПЛИВ ПРОПЕСУ НА ПРОЦЕСИ ЗАПАЛЕННЯ

Резюме. Були проведені дослідження впливу на процеси запалення протипухлинного препарату Пропес, що є екстрактом з ембріональних тканин великої рогатої худоби. Показано, що, окрім вираженої протипухлинної та протиметастазної дії, препарату притаманна здатність впливати на процеси запалення: зменшувати розвиток декстринового набряку, температурну реакцію на фоні введення пірогену. Важливою особливістю Пропесу є його виражена анальгетична дія (термічне, механічне подразнення). Отримані дані передбачають наявність відмічених властивостей на фоні розвитку пухлин, що призводять до больових реакцій, перифокального набряку, лихоманки.

Ключові слова: Пропес, анальгезуюча, протинабрякова, жарознижуюча дія.

Zakharenko V.V.

THE INFLUENCE OF PROPES ON PROCESSES OF INFLAMMATION

Summary. In the present study it has been investigated the influence of antitumor preparation propes, an extract of fetal tissues of cattle, on processes of inflammation. It has been shown that propes, besides it's evident antitumor and antimetastatic activities, has effect on inflammation: reduces dextran edema formation, lowers body temperature of animals under the influence of pyrogen. An important property of propes is pronounced analgesic effect on models of thermal and mechanical irritation. The data suggest that propes may have the above-mentioned properties and affect pain reactions, perifocal edema and fever on the background of tumor growth.

Key words: propes, analgesic, anti-edema, febrifugal action.

Стаття надійшла до редакції 17.05.2013р.

Захаренко Виктор Васильевич - мл.н.с., Государственное учреждение "Институт фармакологии и токсикологии НАМН Украины", отдел онкофармакологии; mono2004@mail.ru.

© Онисько І.О., Онисько Р.М., Король А.П., Маєвський О.Є.

УДК: 611.313:615.212.7]-018-08"44"

Онисько І.О., Онисько Р.М., Король А.П., Маєвський О.Є.

Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького, кафедра нормальної анатомії (вул.Пекарська, 69, м.Львів, 79010, Україна)

МІКРОСТРУКТУРНІ ЗМІНИ В ЯЗИЦІ, ВИКЛИКАНІ ВПЛИВОМ МАЛИХ ДОЗ ОПІОЇДУ ПРОТЯГОМ 42-Х І 56-ТИ ДІБ (ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНЕ ДОСЛІДЖЕННЯ)

Резюме. Після впливу на структури язика протягом шести тижнів малих доз опіоїдного анальгетика присутні зміни в усіх структурах слизової оболонки. Після впливу протягом восьми тижнів додатково виявлено у м'язовому тілі: судини навколо яких переважають ацидофільні лейкоцити, присутні деструктуровані м'язові волокна. Структура нервових волокон порушена.

Ключові слова: опіоїдний анальгетик, гістологія, язик, щур.

Вступ

В Україні, як і в більшості європейських країн, протягом останніх 15 років виникли серйозні проблеми, викликані протизаконним вживанням наркотичних речовин [Показники здоров'я населення... 1992; Лінський та ін., 2005а,б]. В даний час спостерігається приплив пацієнтів наркологічного профілю в загальну соматич-

ну мережу. Проблема наркоманії і пов'язані з нею ускладнення, зачіпають не лише психіатрів-наркологів, але і хірургів, терапевтів, кардіологів [Данилин, Данилина, 2000]. Вона вимагає витрат матеріальних ресурсів, відволікаючи на себе ті засоби, які необхідні пацієнтам без хімічної залежності [Василенко і др., 1989]. У зв'язку з