

ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

DOI: 10.31393/reports-vnmedical-2018-22(1)-01

УДК: 615.015:616.5-002.44:612.08

ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНЕ ДОСЛІДЖЕННЯ УЛЬЦЕРОГЕННОЇ ДІЇ ПРОПОКСАЗЕПАМУ

Волощук Н.І.¹, Таран І.В.¹, Редер А.С.², Головенко М.Я.³

¹Вінницький національний медичний університет ім. М. І. Пирогова (вул. Пирогова, 56, м. Вінниця, Україна, 21018);

²ТДВ "ІНТЕРХІМ" (Львосторфська дорога, 86, м. Одеса, Україна, 65080);

³Фізико-хімічний інститут ім. О. В. Богатського НАН України (Львосторфська дорога, 86, Одеса, Україна, 65080)

Відповідальний за листування:
e-mail: voloshchuk@vnmu.edu.ua

Статтю отримано 21 грудня 2017 р.; прийнято до друку 23 лютого 2018 р.

Анотація. В експериментах на 94 білих щурах-самцях лінії Вістар досліджено зміни слизової оболонки шлунка за умов введення нового оригінального похідного бензодіазепіну - пропоксазепаму за різних режимів - гострого, субхронічного та хронічного. Вивчення гастротоксичності пропоксазепаму проводили за умов його внутрішньошлункового введення з розчинниками Твін-80 та дистильованої води. Встановлено, що пропоксазепам не виявляє пошкоджуючої дії на шлунок за умов гострого (через 3 години дозами 50, 250, 500 та 1000 мг/кг внутрішньошлунково), а також субхронічного (4 дні в дозі 50 мг/кг внутрішньошлунково) та хронічного введення (28 днів у дозі 0,5 мг/кг внутрішньошлунково), а також не змінює харчової поведінки та загальної активності тварин, що є підтвердженням нешкідливості цієї сполуки, зокрема, на шлунково-кишковий тракт.

Ключові слова: бензодіазепіни, пропоксазепам, слизова оболонка шлунка, ультрогенна дія.

Вступ

Пропоксазепам 7-бром-5-(о-хлорфеніл)-3-пропокси-1,2-дигідро-3Н-1,4-бензодіазепін-2-он, відноситься до сполук з анальгетичною дією за умов поєданого (соматогенного та нейропатичного) болювого синдрому [7, 12, 13] і за ступенем виразності подекуди перевершував диклофенак та кеторолак. Інноваційність сполуки підтверджено патентом України [7]. При дослідженні фармакологічної активності нових біологічно активних сполук із знеболюючим ефектом важливим є оцінка безпечності їх застосування, особливо з боку шлунково-кишкового тракту (ШКТ), адже саме ураження шлунка є класо-специфічним небажаним ефектом для препаратів групи нестероїдних протизапальних засобів (НПЗЗ) [3]. Протекторна роль слизової оболонки шлунка (СОШ) зумовлена існуванням низки захисних чинників з відповідними механізмами дії, які можуть бути передепітеліальними, епітеліальними та постепітеліальними [6, 11, 14]. Порушення нормального функціонування принаймні одного із зазначених компонентів захисної системи і лежить в основі гастротоксичної дії НПЗЗ, які займають другу сходинку за частотою зареєстрованих в Україні побічних реакцій. Ці препарати зумовлюють 48,7% всіх небажаних ефектів фармакотерапії, з них більше 90,0% - ускладнення з боку шлунково-кишкового тракту (ШКТ). Частка побічних реакцій, які викликають НПЗЗ складає 20-25%, і серед них гастроінтестинальну токсичність виявляють у 52,5% випадків [1, 8, 14, 15].

У зв'язку з цим вивчення ультрогенного ефекту у потенціальних НПЗЗ дає змогу судити про безпеку його використання в клінічних умовах, а з іншого - опосередковано стверджувати про вплив цього препарату на біосинтез простагландинів.

Метою роботи стало визначення ультрогенної дії нового оригінального похідного бензодіазепіну - пропоксазепаму, який проходить широкі доклінічні дослідження в Україні.

Матеріали та методи

Дослідження проведені на 94 білих щурах-самцях лінії Вістар, отриманих з віварію ДЗ "Інститут фармакології та токсикології НАМН України", масою 220-250 г. Досліди виконувались однієї пори року (весною), з 9.00 до 11.00. Всі етапи досліджень виконані згідно правил гуманного відношення до експериментальних тварин та Міжнародних вимог про гуманне поводження з тваринами, дотримуючись правил "Європейської конвенції захисту хребетних тварин, яких використовують з експериментальною та іншою науковою метою" у відповідності з директивою Ради ЄС 86/609 ЄЕС від 24 листопада 1986 р. про дотримання законів, постанов та адміністративних положень держав ЄС з питань захисту тварин, що використовуються для експериментальної та іншої наукової мети. Під час експериментів тварин утримували в стандартних умовах (12 годинним світлотіньовим режимом та доступом до води та їжі ad libitum) віварію ВНМУ ім. М. І. Пирогова, згідно з передбаченими нормами [4].

Вивчення гастротоксичності пропоксазепаму проводили за внутрішньошлункового введення, оскільки саме такий спосіб введення передбачається в клінічній практиці. Розчинниками слугували Твін-80 та дистильована вода. Розчини готували ex tempore. Ступінь ураження СОШ визначали за трьох режимів введення сполуки: гострого, підгострого та хронічного [9, 10]. Для встановлення гастротоксичності з попередньою харчовою депривацією одноразово вводили щурам пропоксазепам в дозах 50; 250; 500 та 1000 мг/кг. Через 3 години тварин піддавали евтаназії шляхом цервікальної дислокації, вилучали шлунок, розрізали за малою кривизною, промивали фізіологічним розчином та проводили макроскопічне дослідження СОШ. Оцінку ультрогенної дії проводили за 4-х бальною шкалою: 0 балів -

відсутність ушкоджень; 0,5 бали - гіперемія; 1 бал - поодинокі незначні ушкодження (1-3 точкових крововиливи або невеликих виразок); 2 бали - множинні (більше ніж 3) ураження (ерозії, точкові крововиливи) чи 1 виразка великих розмірів; 3 бали - значні та масивні ушкодження слизової оболонки шлунка (ерозії, крововиливи) значних розмірів (діаметр до 4 мм); 4 бали - грубі ушкодження, які охоплюють всю поверхню слизової оболонки (масивні крововиливи, ерозії, перфорації). Визначали середній показник множинності ушкодження СОШ (кількість виразок на тварину) та важкість ушкодження (в балах). Показником ульцерогенності було значення УД50 (доза сполуки, яка викликає ушкодження СОШ і в середньому становить 2 бали).

У випадку субхронічного експерименту сполуку вводили внутрішньошлунково в дозі 50 мг/кг протягом 4 днів, після чого визначали ступінь ушкоджуючої дії на шлунок як в попередньому досліді. У хронічному досліді за умов тривалого застосування, його вводили щурам протягом 28 днів в дозі 0,5 мг/кг. Подальші дослідження проводили як описано вище. Крім цього, оцінювали також зовнішній вигляд і загальний стан тварин (спостерігали за поведінкою, рефlekсами, зокрема "харчовим", станом шерсті, тощо) та додаткові показники стану ШКТ (наявність здуття шлунку та кишечника) та СОШ, а саме наявність гіперемії, геморагій, набряку, порушень складчастості останньої.

Статистичну обробку отриманих результатів проводили за допомогою комп'ютерних програм методами варіаційної статистики в програмі STATISTICA 8.0 з використанням непараметричних методів аналізу.

Результати. Обговорення

Результати дослідження ульцерогенної дії пропоксазепаму в гострому експерименті показали, що на тлі введення сполуки спостерігались деякі зміни поведінки піддослідних тварин на відміну від щурів контрольної групи. Починаючи з дози 50 мг/кг, було відмічено виразну психо-седативну дію: тварини ставали млявими, малорухомими, однак реакції на зовнішні подразники зберігались, споживання води та їжі не відрізнялись від контрольних тварин. Ця дія посилювалась із збільшенням дози.

Після виконання евтаназії, вилучення шлунку та проведення його макроскопічного дослідження, були отримані результати, наведені в таблиці 1. Встановлено, що пропоксазепам має дозо-залежний характер пошкоджуючої дії на СОШ, які було ідентифіковано нами як незначні ерозії та точкові крововиливи.

У дозі 50 мг/кг сполука викликала ураження, важкістю 1 бал лише у 30% тварин. Збільшення дози супроводжувалось підвищенням показника множинності. Важкість ураження відповідала 1, та у окремих тварин 2 балам. Не було виявлено жодної тварини з більш важкими ураженнями СОШ. Максимальний показник середнього балу ушкодження слизової шлунку відмічався при використанні дози 1000 мг/кг, і становив 1,3±0,21.

Таблиця 1. Оцінка ульцерогенної дії пропоксазепаму в гострому експерименті (n=10).

№ з/п	Доза, мг/кг	Кількість уражень СОШ різного ступеня				Середній бал	Множинність ураження
		1 бал	2 бали	3 бали	4 бали		
1	50 мг/кг	3	0	0	0	0,2±0,13	0,5±0,34
2	250 мг/кг	5	2	0	0	0,8±0,25	0,9±0,31
3	500 мг/кг	7	3	0	0	1,0±0,21	1,2 ±0,25
4	1000 мг/кг	8	3	0	0	1,3±0,21	2,0±0,37
5	контроль	0	0	0	0	0	0

Таблиця 2. Оцінка ульцерогенної дії пропоксазепаму при його введенні щурам протягом 4-х днів (n=10).

Доза, мг/кг	Кількість уражень СОШ різного ступеня				Середній бал	Множинність ураження
	1 бал	2 бали	3 бали	4 бали		
50 мг/кг	6	5	0	0	1,4±0,27	1,9±0,64
контроль	0	0	0	0	0	0

Враховуючи те, що використані дози перевершували середню терапевтичну дозу пропоксазепаму (0,5 мг/кг за анагетичною дією), яка була встановлена в попередніх дослідженнях [7, 12, 13], в 100-2000 разів, можна вважати, що пропоксазепам не чинить пошкоджуючої дії на шлунок за даних умов експерименту.

Враховуючи неможливість встановлення середньої ульцерогенної дози для пропоксазепаму при одноразовому внутрішньошлунковому введенні, в подальшому визначались показники гастротоксичності за умов введення пропоксазепаму внутрішньошлунково протягом 4 днів в дозі 50 мг/кг.

Протягом експерименту не було встановлено летальних випадків, стан тварин та харчова поведінка в контрольній та дослідній групах щурів не відрізнялись. При макроскопічному огляді шлунків контрольних тварин не було виявлено жодних змін. При макроскопічному огляді СОШ щурів на тлі введення пропоксазепаму звертало увагу незначне зменшення складчастості та досить виразне зменшення кількості шлункового слизу.

Підрахунок кількості та ступеню уражень, результати якого представлені в таблиці 2, показав, що як і за умов гострого експерименту, ураження СОШ у тварин відповідали 1-2 балам, більш глибоких або розповсюджених уражень не було виявлено.

Кількість тварин із змінами цілісності шлунка складала 60%, середній ступінь важкості в цій групі мала 1,4±0,27 бали, а множинність - 1,9±0,64 виразок на 1 тварину. Тобто, дослідження підтвердили, що пропоксазепам не має суттєвого пошкоджуючого впливу на шлунок.

На наступному етапі доцільним стало визначення впливу пропоксазепаму на шлунок при тривалому застосуванні (28 днів) в середній ефективній дозі 0,5 мг/кг, яка була встановлена в попередніх дослідженнях.

Таблиця 3. Показники ультрогенної дії пропоксазепаму в дозі 0,5 мг/кг в хронічному експерименті (28 днів).

Доза, мг/кг	Кількість уражень СОШ різного ступеня				Середній бал	Множинність ураження
	1 бал	2 бали	3 бали	4 бали		
50 мг/кг	6	5	0	0	1,4±0,27	1,9±0,64
контроль	0	0	0	0	0	0

Протягом експерименту тварини контрольної та дослідної груп не проявляли ознак пригнічення ЦНС, зовнішній вигляд, харчова поведінка їх знаходилась в межах норми. Результати макроскопічного дослідження СОШ засвідчили, що 28-денне внутрішньошлункове введення пропоксазепаму дозі 0,5 мг/кг не проявило негативного впливу на СОШ (табл. 3).

З 14 тварин дослідної групи лише у 4 (28,5 %) спостерігались поодинокі поверхневі ушкодження, які можна оцінити в 1 бал. У 1 щура виявлена виразка 2 ступеня. У цій групі множинність ураження становила 0,5±0,23, а середній бал - 0,4±0,17.

Отримані результати, які свідчать про відсутність пошкоджуючого впливу пропоксазепаму на ШКТ дозволяють припустити, що сполука не спроможна гальмувати активність циклооксигенази 1-го типу, що є характерним для більшості НПЗЗ і є однією з головних причин гастротоксичності препаратів цього класу. Тому виникло питання, які саме механізми залучені в реалізацію знеболюючої дії препарату? Для відповіді на нього нами раніше було проведено поглиблене дослідження [2] антиноціцептивної дії пропоксазепаму з використанням в якості фармакологічних аналізаторів медіаторів болю і запалення та нейромедіаторів. Результати цього дослідження показали, що в механізмах дії пропоксазепаму присутні антибрадикініновий, та ан-

тилейкотрієновий (антиліпоксигеназний) компоненти, при відсутності антициклооксигеназної (антипростагландинової) складової. В механізмах знеболюючого ефекту пропоксазепаму приймають участь дофамінергічна система, NMDA-рецептори, а також альфа-1 адренорецептори. Натомість, вплив на опіодергічну систему, а також інші види адренорецепторів, згідно наших результатів, не має суттєвого значення в антиноціцептивному ефекті пропоксазепаму. Отримані непрямі свідчення щодо взаємодії сполуки з α 1-субодиноцею бензодіазепінового сайту ГАМКА рецепторів, оскільки її знеболююча дія повністю нівелюється малими дозами антагоніста цієї субодиноци бензодіазепінового сайту - флумазнілом. Останні факти були підтверджені при оцінці рецепторно-лігандної взаємодії низки похідних 1,4-бензодіазепіну різного фармакологічного спектру дії, в тому числі і пропоксазепаму на підставі даних молекулярного докінгу, яка виявила специфічне місце зв'язування сполуки, що вивчалась, на одному з двох підцентрів на бензодіазепіновому сайті ГАМКА-рецептора [5].

Висновки та перспективи подальших розробок

1. Встановлено, що пропоксазепам не виявляє пошкоджуючої дії на шлунок за умов гострого, а також підгострого та хронічного введення, а також не змінює харчової поведінки та загальної активності тварин, що є підтвердженням нешкідливості цієї сполуки, зокрема, на шлунково-кишковий тракт.

Подальші дослідження інших можливих проявів підгострої та хронічної токсичності пропоксазепаму дадуть змогу більш чітко окреслити його фармакодинамічні особливості та стати експериментальним підґрунтям для клінічних випробувань.

Список посилань

1. Бенца, Т. М. (2007). Поражение пищеварительной системы нестероидными противовоспалительными препаратами. *Рациональная фармакотерапия*, 4(5). Взято с <http://rpt.health-ua.com/article/67.html>
2. Волощук, Н. І., Редер, А. С., Головенко, М. Я., Таран, І. В. & Пащинська, О. С. (2017). Фармакологічний аналіз нейрохімічних антиноціцептивних механізмів дії пропоксазепаму. *Фармакологія та лікарська токсикологія*, 1(53), 3-11.
3. Каратеев, А. Е. (2009). НПВП-ассоциированная патология верхних отделов ЖКТ: современные аспекты проблемы. Взято с <http://medi.ru/doc/g421512.htm>
4. Кожем'якін, Ю. М., Хромов, О. С., Філоненко, М. А. & Сайфетдінова, Г. А. (2002). *Науково-практичні рекомендації з утримання лабораторних тварин та роботи з ними*. Державний фармакологічний центр МОЗ України. Київ.
5. Ларіонов, В. Б. & Головенко, М. Я. (2017). Молекулярний докінг бензодіазепінів - алостеричних модуляторів ГАМК-рецептору. *Фармакологія та лікарська токсикологія*, 5(53), 38-49.
6. Насонов, Е. Л. & Каратеев, А. Е. (2000). Поражения желудка, связанные с приемом нестероидных противовоспалительных препаратов (часть 1). *Клиническая медицина*, 3, 4-7.
7. Редер, А. С., Андронаті, С. А., Головенко, М. Я., Павловський, В. І., Кабанова, Т. А., Халімова, О. І., ... Волощук, Н. І. (2017). Патент України на винахід № 115205. Київ: Державне патентне відомство України.
8. Степанов, Ю. М. & Бреславец, Ю. С. (2013). Динамика содержания ЦОГ-2 в слизистой желудка и двенадцатиперстной кишки на фоне медикаментозной коррекции НПВП-гастропатий. *Гастроентерологія*, 1, 24-27.
9. Стефанов, О. В. (Ред.). (2001). *Доклінічні дослідження лікарських засобів (методичні рекомендації)*. Київ: Авіцена.
10. Хабриев, Р. У. (Ред.). (2005). *Руководство по экспериментальному (доклиническому) изучению новых фармакологических веществ*. Москва: ОАО Изд-во "Медицина".
11. Brzozowski, T., Konturek, P. C., Konturek, S. J. Brzozowska, I. & Pawlik, T. (2005). Role of prostaglandins in gastroprotection and gastric adaptation. *Journal of physiology and pharmacology*, 56(5), 33-55.
12. Golovenko, N. Ya., Larionov, V. B., Reder, A. S. & Valivodz', I. P. (2017). An effector analysis of the interaction of propoxazepam with antagonists of GABA and Glycine receptors. *Neurochemical Journal*, 11(4), 302-308.
13. Golovenko, N. Ya., Larionov, V. B., Reder, A. S., Voloshchuk, N. I., Valivodz, I. P. & Taran, I. V. (2016). GABA-ergic system activation by propoxyderivative of 1,4-benzodiazepine in models of neuropathic pain and corazol-induced seizures. *Journal NAMNU*, 22(3-4), 318-24.

14. Laine, L., Takeuchi, K. & Tarnawski, A. (2008) Gastric mucosal defense and cytoprotection: bench to bedside. *Gastroenterology*, 135(1), 41-60.
15. Laporte, J., Ibanez, L. & Vidal, X. (2010). Upper gastrointestinal bleeding associated with the use of NSAIDs. *Drug. Saf.*, 27, 411-420.

References

- Benca, T. M. (2007). Porazhenie pishchevaritel'noy sistemy nesteroidnymi protivovospalitel'nymi preparatami. [The defeat of the digestive system with nonsteroidal anti-inflammatory drugs]. *Ratsionalnaya farmakoterapiya - Rational pharmacotherapy*, 4(5). Vzyato s <http://rpt.health-ua.com/article/67.html>.
- Voloshchuk, N. I., Reder, A. S., Holovenko, M. Ya., Taran, I. V. & Pashynska, O. S. (2017). Farmakolohichniy analiz neirokhimichnykh antynotsytseptivnykh mekhanizmv dii propoksazepamu. [Pharmacological analysis of neurochemical antinociceptive mechanisms of proxepam action]. *Farmakolohiia ta likarska toksykolohiia - Pharmacology and drug toxicology*, 1(53), 3-11.
- Karateev, A. E. (2009). NPVP-associiovannaya patologiya verhnih otdelov ZhKT: sovremennye aspekty problemy. [NSAID-associated pathology of the upper gastrointestinal tract: modern aspects of the problem]. Vzyato s - Retrieved from <http://medi.ru/doc/g421512.htm>.
- Kozhemiakin, Yu. M., Khromov, O. S., Filonenko, M. A. & Saifetdinova, H. A. (2002). *Naukovo-praktychni rekomendatsii z utrymannia laboratornykh tvaryn ta roboty z nymy. [Scientific and practical recommendations for the maintenance of laboratory animals and work with them]*. Derzhavnyi farmakolohichniy tsentr MOZ Ukrainy. Kyiv - State Pharmacological Center of the Ministry of Health of Ukraine. Kiev.
- Larionov, V. B. & Holovenko, M. Ya. (2017). Molekuliarni dokinh benzodiazepiniv - alosterychnykh modulatoriv HAMK-retseptoru. [Molecular docking of benzodiazepines - allosteric modulators of the GABA receptor]. *Farmakolohiia ta likarska toksykolohiia - Pharmacology and drug toxicology*, 5(53), 38-49.
- Nasonov, Ye. L. & Karateyev, A. Ye. (2000). Porazheniya zheludka, svyazannyye s priyemom nesteroidnykh protivovospalitel'nykh preparatov (chast' 1). [Lesions of the stomach associated with the use of non-steroidal anti-inflammatory drugs (part 1)]. *Klinicheskaya meditsina - Clinical Medicine*, 3, 4-7.
- Reder, A. S., Andronati, S. A., Holovenko, M. Ya., Pavlovskyy, V. I., Kabanova, T. A., Khalimova, O. I., ... Voloshchuk, N. I. (2017). Patent Ukrainy na vynakhid № 115205. [Patent of Ukraine for invention № 115205]. Kyiv: Derzhavne patentne vidomstvo Ukrainy - Kyiv: State Patent Office of Ukraine.
- Ctepanov, Yu. M. & Breslavets, Yu. S. (2013). Dinamika soderzhaniya COG-2 v slizistoy zheludka i dvenadcatiperstnoy kishki na fone medikamentoznoy korrektsii NPVP-gastropatij. [Dynamics of COX-2 content in the stomach and duodenal mucosa on the background of drug-induced correction of NSAIDs-gastropathies]. *Hastroenterolohii - Gastroenterology*, 1, 24-27.
- Stefanov, O. V. (Red.). (2001). *Doklinichni doslidzhennia likarskykh zasobiv (metodychni rekomendatsii). [Preclinical research of medicinal products (methodical recommendations)]*. Kyiv: Avitsena - Kiev: Avicenna.
- Habrieu, R. U. (Red.). (2005). *Rukovodstvo po eksperimentalnomu (doklinicheskomu) izucheniyu novykh farmakologicheskikh veshstv. [Manual on experimental (preclinical) study of new pharmacological substances]*. Moskva: OAO Izd-vo "Medicina" - Moscow: Public corporation Publishing house "Medicine".
- Brzozowski, T., Konturek, P. C., Konturek, S. J. Brzozowska, I. & Pawlik, T. (2005). Role of prostaglandins in gastroprotection and gastric adaptation. *Journal of physiology and pharmacology*, 56(5), 33-55.
- Golovenko, N. Ya., Larionov, V. B., Reder, A. S. & Valivodzh, I. P. (2017). An effector analysis of the interaction of propoxazepam with antagonists of GABA and Glycine receptors. *Neurochemical Journal*, 11(4), 302-308. doi: 10.1134/S1819712417040043
- Golovenko, N. Ya., Larionov, V. B., Reder, A. S., Voloshchuk, N. I., Valivodzh, I. P. & Taran, I. V. (2016). GABA-ergic system activation by propoxyderivative of 1,4-benzodiazepine in models of neuropathic pain and corazol-induced seizures. *Journal NAMNU*, 22(3-4), 318-24. doi: 10.2174/157015908783769653
- Laine, L., Takeuchi, K. & Tarnawski, A. (2008) Gastric mucosal defense and cytoprotection: bench to bedside. *Gastroenterology*, 135(1), 41-60. doi: 10.1053/j.gastro.2008.05.030.
- Laporte, J., Ibanez, L. & Vidal, X. (2010). Upper gastrointestinal bleeding associated with the use of NSAIDs. *Drug. Saf.*, 27, 411-420. DOI: 10.1111/j.1365-2036.2006.02759.x

Волощук Н.І., Таран І.В., Редер А.С., Головенко М.Я.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ УЛЬЦЕРОГЕННОГО ДЕЙСТВИЯ ПРОПОКСАЗЕПАМА

Аннотация. В экспериментах на 94 белых крысах-самцах линии Вистар изучены изменения слизистой оболочки желудка после введения нового оригинального производного бензодиазепаина - пропоксазепам в разных режимах - остром, подостром и хроническом. Изучение гастротоксичности пропоксазепам проводили в условиях его внутрижелудочного введения с растворителями Твин-80 и дистиллированной воды. Установлено, что пропоксазепам не выявляет повреждающего действия на желудок как при остром (через 3 часа в дозах 50, 250, 500 и 1000 мг/кг внутрижелудочно), а также подострого (4 дня в дозе 50 мг/кг внутрижелудочно) и хронического введения (28 дней в дозе 0,5 мг/кг внутрижелудочно), а также не изменяет пищевого поведения и общей активности животных, что является свидетельством отсутствия повреждающего действия этого вещества, в частности, на желудочно-кишечный тракт.

Ключевые слова: бензодиазепины, пропоксазепам, слизистая оболочка желудка, ulcerogenic action.

Voloshchuk N.I., Taran I.V., Reder A.S., Golovenko M.Ya.

EXPERIMENTAL STUDY OF ULCEROGENIC ACTION OF PROPOXAZEPAM

Annotation. In experiments on 94 white male rats in the Wistar line, were studied changes in the gastric mucous under the acute, subchronic and chronic conditions after introduction of a new original derivative of benzodiazepine - proxazepam. The study of gastrotoxicity of propoxazepam was carried out under conditions of its intragastric administration with Tween-80 solvents and distilled water. It has been established that propoxazepam does not exhibit a damaging effect on the stomach in the conditions of acute (3 hours after, 50, 250, 500 and 1000 mg/kg perorally), as well as subacute (within 4 days, 50 mg/kg perorally) and chronic (within 28 days, 0.5 mg/kg perorally) administration, and also does not change the dietary behavior and general activity of animals, which is confirmation of harmlessness of this compound, in particular, on the gastrointestinal tract.

Keywords: benzodiazepines, propoxazepam, stomach mucous membrane, ulcerogenic action.