

Мышечная ткань — скелетная, типичного строения, с хорошо выраженной поперечной исчерченностью, содержит отдельные нервные стволы.

Слезная железа (рис. 6) хорошо развита, занимает относительно большой объем парабурбарного пространства.

Ацинусы образованы крупными светлыми конической формы клетками (10–14 клеток на поперечном срезе) с пенистой ячеистой цитоплазмой. Ядра расположены у базальной мембраны, сферические либо овальные, светлые с нежным хроматином и хорошо выраженными ядрышками. Кнаружи определяются темные вытянутые ядра миоэпителиоцитов. Разные ацинусы имеют признаки либо нормо-, либо гиперфункции. В первом случае форма клеток близка к кубической, просветы ацинусов хорошо определяются, во втором — просветы практически не контурируются, клетки очень высокие, со стертими контурами в апикальной части. Меж-

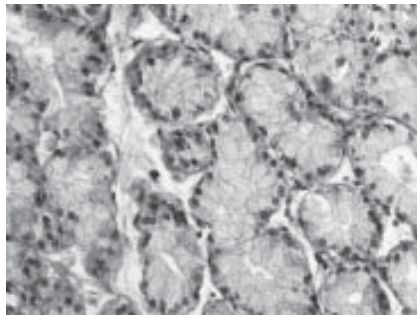


Рис. 6. Слезная железа интактного животного. Окраска гематоксилин-эозином.  $\times 200$

ацинарный интерстиций умеренно выражен в виде тонких рыхлых прослоек, содержит сосуды. Выводной проток железы выстлан многослойным эпителием, открывается в конъюнктивальный свод.

#### Выводы

В результате проведенных исследований определены особенности структуры оболочек глазного яблока и придаточного аппарата глаза у интактных половозрелых крыс. Полученные данные могут быть

использованы при формировании контрольных групп для исследования изменений структур глаза и придаточного аппарата при моделировании патологических процессов.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Демин Ю. А. Клеточная терапия в офтальмологии / Ю. А. Демин // Международный медицинский журнал. — 2000. — № 3. — С. 53-55.
2. Грищенко В. И. Концепция клеточной терапии / В. И. Грищенко, Б. П. Сандомирский // Проблемы криобиологии. — 2000. — № 1. — С. 3-6.
3. Сухих Г. Т. Трансплантация фетальных клеток в медицине: настоящее и будущее / Г. Т. Сухих // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. — 1998. — Т. 126. — Приложение 1. — С. 3-13.
4. Цимбалюк В. И. Нейротрансплантация / В. И. Цимбалюк // Лечение и диагностика. — 2000. — № 3. — С. 15-19.
5. Науково-практичні рекомендації з утримання лабораторних тварин та роботи з ними / Ю. М. Кожем'якін, О. С. Хромов, М. А. Філоненко, Г. А. Сайфетдінова. — К. : Авіценна, 2002. — 156 с.
6. Микроскопическая техника / под ред. Д. С. Саркисова, Ю. Л. Перова. — М. : Медицина, 1996. — 544 с.

УДК 616.31-002.3-001.4-085.03.1

Р. З. Огоновський, Ю. Б. Пастернак,  
М. С. Регада, І. П. Патерега, О. Л. Тішин

## АНТИЕКСУДАТИВНІ ВЛАСТИВОСТІ КОМПОЗИЦІЙНОЇ СУМІШІ ПОХІДНИХ $\gamma$ -КРОТОНОЛАКТОНУ І Zn-КАРНОЗИНУ

Львівський національний медичний університет ім. Данила Галицького,  
Державний науково-дослідний контрольний інститут  
ветеринарних препаратів та кормових добавок, Львів

Порушення мікроциркуляції та формування набряку належать до основних «класичних» ознак запалення як реакції живої тканини на місцеве ушкодження. У формуванні гострої запальної реакції беруть участь численні медіатори та модулятори запалення (гістамін, серото-

нін, лізосомальні ферменти, простагландини, кініни, цитокініни та ін.), утворення і стадійне виділення яких відбиває не тільки характер та інтенсивність пошкодження, але і його тривалість.

Зміна співвідношення зазначених біологічно активних речовин сприяє ліквідації гострих

запальних реакцій, а у випадку ранового процесу — початку проліферативних тканинних реакцій [1].

Сьогодні досить детально вивчено метаболізм медіаторів запалення і розроблено засоби його корекції. У переважній більшості сучасних протиза-



пальних засобів механізм дії пов'язаний з пригніченням активності поліферментного комплексу (який називають простагландинсинтетазою, або циклогеназою — ЦОГ), що містить діоксигеназу, ізомеразу, редуктазу й ін., які каталізують метаболізм поліненасиченої арахідонової кислоти, утвореної під впливом ферменту фосфоліпази А2 із фосфоліпідів клітинних мембран.

Відомо, що ЦОГ є біфункціональним зв'язаним із клітинною мембраною гемопротейном, локалізованим в ендоплазматичному ретикулумі поруч із місцем вивільнення арахідонової кислоти з мембрани фосфоліпідів. Він функціонує за наявності молекулярного кисню і каталізує дві ключові реакції в метаболізмі арахідонової кислоти, які ведуть до утворення циклічних ендоперексидів:

а) окиснення з приєднанням кисню й утворенням проміжної речовини, яку називають простагландином G2;

б) конверсію простагландину G2 в H2, що є попередником усіх типів простагландинів (ПГЕ, ПГF та ін.), а також простацикліну і тромбокластів A2 та B2, які мають широкий спектр біологічної дії та високу активність.

Деякі з утворених при подальшому метаболізмі циклічних ендоперексидів простагландини (ПГ серії E) вважають найважливішими медіаторами та модуляторами запальної реакції. Вони беруть активну участь у розвитку її основних проявів: порушенні мікроциркуляції та формуванні набряку, розвитку гіпералгезії, гарячки тощо.

Важливо зазначити, що дію простагландинів у тканинах значно посилюють вільні радикали гідрокси-типу, які також утворюються при ферментативному окисненні арахідонової кислоти і спричинюють ушкодження клітинних мембран, у тому числі й лізосомальних, що супроводжується вивільненням лізосомальних ферментів [4].

Пошук протизапальних засобів базується на речовинах, які пригнічують медіатори гострої фази запалення: біогенні аміни, продукти метаболізму арахідонової кислоти, кініни, протеолітичні ферменти. Через це одним із сучасних напрямків є пошук речовин-інгібіторів ліпоксигеназного шляху перетворення арахідонової кислоти.

Можна констатувати, що важливими елементами корекції перебігу ексудативного запального процесу є зменшення тканинної концентрації активних форм кисню та його продуктів перекисного окиснення ліпідів, а також підвищення резистентності клітинних мембран.

На нашу думку, цікавим для експериментального і клінічного дослідження буде комплексний препарат, який являє собою композиційну суміш ефективного антибактеріального препарату та речовини з вираженими антиоксидантними й антигіпоксидними властивостями. Нами було запропоновано нову композиційну суміш похідних  $\gamma$ -кетонолактону, хелатних комплексів Zn-карнозину і суміш карбонових кислот (надалі — композиційна суміш), яка є принципово новою біологічно-активною хімічною композицією. В її основі лежать речовини природного походження, які не акумулюються в організмі, мають низьку токсичність, високий рівень біотрансформації, широкий спектр фармакологічної активності [3].

Враховуючи наявність у композиційній суміші багатфункціонального компонента природного походження Zn-карнозину з вираженими антиоксидантними властивостями, було поставлено **мету** вивчити патогенез та ефективність впливу запропонованого препарату на перебіг ексудативної форми запального процесу.

#### Матеріали та методи дослідження

Нині розроблено багато моделей гострого асептичного за-

палення з вираженою фазою ексудації. Серед них є моделі, для яких вивчено їхній патогенез, що дозволяє визначити механізм антиексудативної дії нових фармакологічно активних сполук.

Протинабрякові властивості 2%-ї мазевої форми композиційної суміші вивчали на моделях карагенінового, зимозанового та формалінового набряків, індукцію яких проводили субплантарним введенням відповідно 1%-го розчину карагеніну, 2%-ї суспензії зимозану та 0,1 мл 2%-го розчину формаліну. У кожному спостереженні дослід проводили на 60 білих нелінійних щурах обох статей масою 200–220 г. Тварини були розділені на 5 груп по 12 осіб у кожній.

До початку дослідів всім тваринам визначали та фіксували об'єм лапки за допомогою онкометра. За годину до введення індукційного розчину у рівній кількості на стопу тваринам 1-ї групи наносили 2%-ну мазеву форму композиційної суміші, 2-ї — основу мазевої форми композиційної суміші, 3-ї — мазь «Офлакаїн-Дарниця», 4-ї — 10%-ну метилурацилову мазь виробництва фірми «Дарниця». Тварини 5-ї групи відігравали роль нелікованого контролю. Об'єм досліджуваних лапок білих щурів визначали на початку експерименту, через 1; 2 та 4 год після введення флогену.

Активність протизапальної дії дослідних препаратів визначали за приростом об'єму лапки експериментальних тварин на вершині набряку (в умовних одиницях) порівняно з початковими даними та відображали у відсотках пригнічення набряку, який порівнювали з нелікованим контролем. Антиексудативну активність визначали за формулою:

$$A = 100 \% - \frac{P_d}{P_k} \cdot 100 \%,$$

де A — антиексудативна активність, %;



$P_d$  — приріст об'єму лапок у досліджуваних групах;

$P_k$  — приріст об'єму лапок у контрольній групі [2].

### Результати дослідження та їх обговорення

#### Визначення антиексудативної активності на моделі карагенінового набряку

M. di Rosa et al. [5], провівши серію дослідів, встановили таку схему механізму карагенінового набряку: у перші 30–90 хв у патогенезі запалення беруть участь гістамін і серотонін; в інтервалі 1,5–2,5 год — кініни, а 2,5–5,5 год — простагландини. Враховуючи це, на першому етапі вивчення протизапальних властивостей досліджуваної композиційної суміші нами було проведено моделювання карагенінового набряку лапки у білих щурів.

Використавши отримані цифрові дані та рекомендовану формулу, нами було визначено величину антиексудативної властивості композиційної суміші похідних  $\gamma$ -кротонолактону та Zn-карнозину на моделі карагенінового набряку та проведено порівняння її з іншими сучасними препаратами, які традиційно широко використовуються у хірургічній практиці для лікування ранових процесів м'яких тканин (рис. 1).

Антиексудативна активність суттєво змінюється впродовж усього експерименту в усіх без винятку тестованих нами фармакологічних засобах. Якщо у першій фазі карагенінового набряку мазевий препарат досліджуваної композиційної суміші не виявляв протизапальних властивостей, то, починаючи з наступної фази, його активність зростала до 23,4 %. Найбільшу активність (31,39 %) виявлено на піку набряку на 4-й год спостереження.

Необхідно зауважити, що отримані результати у дослідній групі відрізняються у позитивний бік від ефекту, який спостерігався у тварин, лікова-

Антиексудативна активність, %

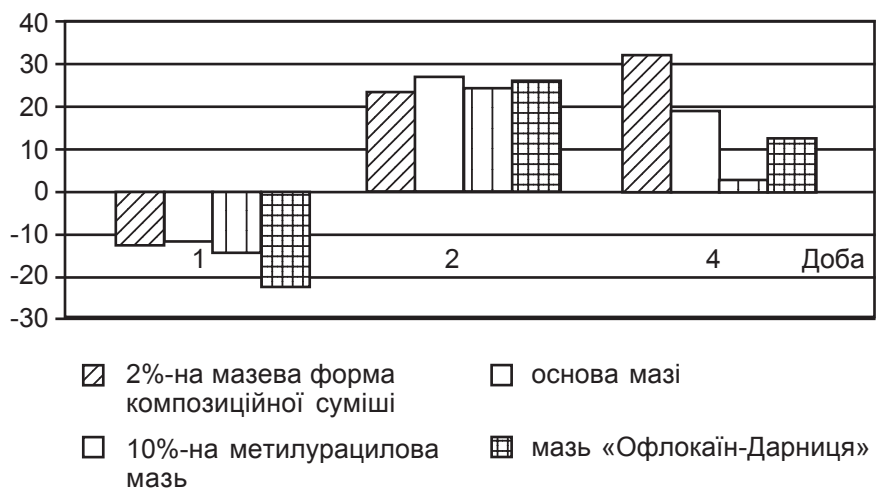


Рис. 1. Порівняльна характеристика антиексудативної активності 2%-ї мазевої форми композиційної суміші, основи мазевого зразка композиційної суміші, 10%-ї метилурацилової мазі та мазі «Офлокаїн-Дарниця» на моделі карагенінового набряку

них препаратом основи мазевої форми. Ці дані особливо відрізняються на заключній фазі спостереження — вони є більшими у дослідній групі в 1,54 разу (антиексудативна активність основи мазі — 20,35 %).

Тобто антиоксидантну дію мазевої форми композиційної суміші можна пояснити не лише дією її основи, для якої характерна сорбційна властивість, але й її активним безпосереднім впливом на метаболізм медіаторів запалення, особливо простагландинів та їх похідних.

Також необхідно зазначити перевагу у протизапальній активності запропонованої композиційної суміші перед іншими сучасними фармакологічними препаратами. У 10%-ї метилурацилової мазі нами виявлено таку активність у 2-й фазі карагенінового набряку, коли активну роль відіграють кініни (від 26,7 до 23,4 % у дослідній групі), та її відсутність у завершальній фазі на вершині набряку.

Мазь «Офлокаїн-Дарниця» у ці терміни має таку активність: 2-га фаза — 27,0 %; 3-тя фаза — 14,91 %. Порівняно з дослідною групою, у проміжній фазі ця її активність трохи більша, але на завершальному етапі вона зменшується вдвічі.

#### Визначення антиексудативної активності на моделі зимозанового набряку

Нині встановлено, що поряд із такими медіаторами запалення, як гістамін, серотонін, кініни та простагландини, важливу роль у розвитку запального процесу, зокрема його ексудативного компонента, відіграють продукти ліпоксигеназного перетворення арахідонової кислоти — лейкотрієни.

K. Gado i G. Gigler [6] для вивчення даного механізму розвитку запалення запропонували використовувати асептичне запалення у щурів, спричинене зимозаном. Це структурний полісахарид, який є складовою клітинних оболонок дріжджів, специфічно сприяє утворенню та виділенню лейкотрієнів, провокує запальну реакцію.

Авторами зазначено, що у такій моделі високоактивними протинабряковими засобами є антигістамінні й антисеротонінні препарати. Попереднє дослідження довело відсутність таких властивостей у досліджуваній нами композиційній суміші.

У своїх дослідженнях ми використовували препарат фірми





“Sigma”. Схема досліду була аналогічною. Зимозан вводили субплантатно з розрахунку 0,1 мл на тварину у вигляді 2%-ї суспензії. Об’єм лапки вимірювали на 1; 2 та 4 год.

Завершальний елемент цього дослідження — визначення за допомогою відповідної формули антиексудативних властивостей досліджуваних речовин. Отримані дані наведені у графічній формі на момент піку набряку (1 год спостереження) — рис. 2.

Як зазначалося, антиексудативна активність мажевої форми композиційної суміші й основи, на якій вона була виготовлена, була фактично ідентичною і становила -44,45 % (відмічено збільшення набряку порівняно з контрольною групою). Пояснюється це відсутністю протизапального впливу композиційної суміші на даний вид подразнення тканин і стимулювальним впливом на його перебіг компонентів основи.

Привертає увагу результат, отриманий при застосуванні 10%-ї метилурацилової мазі, де показник антиексудативної активності дорівнює 11,12 %, що відповідає самій межі статистичної вірогідності ( $P=0,051$ ).

Досліджувана як елемент порівняння мазь «Офлокаїн-Дарниця» також не має протинабрякових властивостей при даному виді запалення. Цей показник становить -55,55 % (перевищує показник дослідної групи).

*Визначення антиексудативної активності на моделі формалінового набряку*

Враховуючи важливість стану клітинних мембран та їхньої опірності до зовнішніх подразників для визначення інтенсивності запального процесу, наступним елементом наших досліджень нами було обрано модель формалінового набряку.

За даними літератури, при формаліновому набряку пусковим моментом у розвитку ексу-

датовного запалення є білкова деструкція мембран [7]. Об’єкт дослідження — визначення величини впливу досліджуваних препаратів на стан цих мембран.

Методика цього досліду була ідентичною до попередніх експериментів, де як флокоген використовували субплантатно введений 0,1 мл 2%-го розчину формаліну. У всіх п’яти групах експериментальних тварин вимірювання об’єму лапок проводили на початку досліду та через 1; 2 та 4 год після введення подразника.

Отримані результати дали можливість обчислити антиексудативну активність досліджуваних лікарських засобів на піку набряку (2 год досліду) — рис. 3.

Як зазначалося вище, відмічено значну різницю у результатах дослідної групи та групи тварин, лікованих основою, яку застосували для виготовлення дослідного зразка композиційної суміші. Антиексудативна ак-

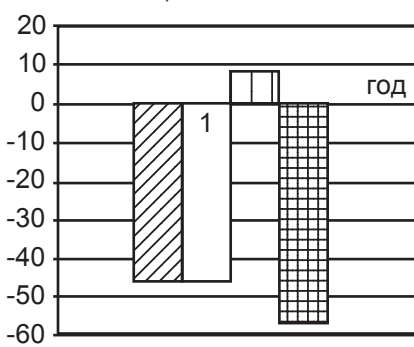
тивність у першій групі досягла рівня 24,69 %. Водночас у другій групі відмічено збільшення величини набряку й антиексудативна активність знизилася до -12,65 % порівняно з контрольною групою.

Отриманий результат дозволяє констатувати наявність протизапальних властивостей у композиційної суміші через запобігання деструкції мембранних білків, спричиненої введенням такого флокогену, як 2%-й розчин формаліну.

Позитивний у протекторному відношенні результат отримано при застосуванні 10%-ї метилурацилової мазі. Він перевершив аналогічний показник у дослідній групі майже на 15 % і становив 39,75 %. Даний показник знаходиться у межах статистично вірогідної відмінності —  $P=0,002$ .

На цій моделі ефективним виявилось також використання мазі «Офлокаїн-Дарниця». Антиексудативна активність була у межах 15,06 %, тобто між до-

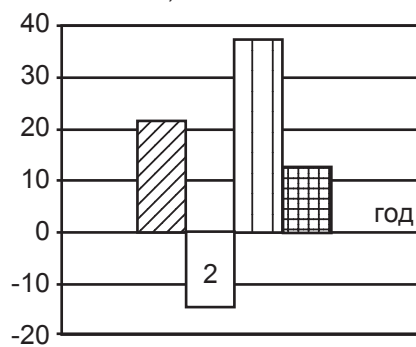
Антиексудативна активність, %



- ▨ 2%-на мажева форма композиційної суміші
- 10%-на метилурацилова мазь
- основа мазі
- ▩ мазь «Офлокаїн-Дарниця»

Рис. 2. Порівняльна характеристика антиексудативної активності 2%-ї мажевої форми композиційної суміші, основи мажевого зразка композиційної суміші, 10%-ї метилурацилової мазі та мазі «Офлокаїн-Дарниця» на моделі зимозанового набряку

Антиексудативна активність, %



- ▨ 2%-на мажева форма композиційної суміші
- 10%-на метилурацилова мазь
- основа мазі
- ▩ мазь «Офлокаїн-Дарниця»

Рис. 3. Порівняльна характеристика антиексудативної активності 2%-ї мажевої форми композиційної суміші, основи мажевого зразка композиційної суміші, 10%-ї метилурацилової мазі та мазі «Офлокаїн-Дарниця» на моделі формалінового набряку



слідною групою і групою, де для лікування використали 10%-ну метилурацилову мазь.

### Висновки

Можна констатувати, що запропонована композиційна суміш похідних  $\gamma$ -кратонолактону та Zn-карнозину має виразні антиексудативні властивостями та впливає на різні патофізіологічні ланки запального процесу в м'яких тканинах.

Протизапальний механізм дії композиційної суміші здебільшого пов'язаний із впливом на циклогеназний комплекс метаболізму арахідонової кислоти. Завдяки виразним антиоксидантним властивостям, композиційна суміш дозволяє посилити нейтралізацію вільнорадикальних продуктів перекисного окиснення ліпідів клітинних оболонок, які особливий синергізм виявляють із такими медіаторами запалення, як простагландини.

Саме у фазі дії простагландинів спостерігалася найбільша антиексудативна активність, яка сягала 31,39 %. Дещо нижчою (23,4 %) ця активність була в попередньому періоді, коли

головну роль у розвитку запалення відіграють кініні. Також можна констатувати відсутність протизапального ефекту у композиційної суміші в початковому періоді на момент дії таких медіаторів, як гістамін і серотонін.

Встановлено, що досліджувана композиційна суміш також не впливає на ліпоксигеназний комплекс метаболізму арахідонової кислоти, продуктами якого є такі фактори, як лейкотрієни.

Виявлено, що запропонована композиційна суміш суттєво впливає на стійкість клітинних мембран, інгібуючи їхню деструкцію. Антиексудативна активність цього протинабрякового компонента сягає 24,69 %.

У порівняльному аспекті отримані експериментальні дані дозволяють стверджувати, що досліджувана композиційна суміш має не менші, а у наведених вище періодах розвитку запалення — більші антиексудативні властивості, як такі сучасні фармакологічні засоби для лікування ранового процесу, як 10%-на метилурацилова мазь і мазь «Офлакаїн-Дарниця».

### ЛІТЕРАТУРА

1. Відомча інструкція: Сучасне медикаментозне лікування ран. — Український центр наукової медичної інформації та патентно-ліцензійної роботи АМН України / під ред. О. О. Шалімова. — К., 2002. — 35 с.

2. Доклінічні дослідження лікарських засобів: методичні рекомендації / за ред. чл.-кор. АМН України О. В. Стефанова. — К.: Авіценна, 2001. — 528 с.

3. Патент України на корисну модель № 22612, МПК (2006), А61К 31/19 (2007.01), А61К 31/34, А61Р 31/00; Пастернак Ю. Б., Огоновський Р. З., Регеда М. С. та ін. — № u 2006 12726; Заявл. 04.12.2006; Опубл. 25.04.2007. — Бюл. № 5. — 4 с.

4. Руководство по экспериментальному (доклиническому) изучению новых фармакологических веществ / под общ. ред. чл.-кор. РАМН, проф. Р. У. Хабриева. — 2-е изд., перераб. и доп. — М.: ОАО «Издательство «Медицина»», 2005. — 832 с.

5. Di Rosa M. Studies on the mediators of the acute inflammatory response induced in rats in different sites by carrageenan and turpentine / M. Di Rosa, J. P. Giroud, D. A. Willoughby // J. Patol. — 1971. — Vol. 104, N 15. — P. 29.

6. Gado K. Zymosan inflammation: A new method suitable for evaluating new anti-inflammatory drugs / K. Gado, G. Gigler // Agent and Actions. — 1991. — Vol. 32, N 1-2. — P. 119-121.

7. Wauwe van J. P. Arabinogalactan- and dextran- induced ear inflammation in mice / van Wauwe J. P., J. G. Goossens // Agents and Actions. — 1989. — Vol. 28, N 1-2. — P. 78-82.

УДК 615.015.032.415.234.001.6

О. В. Паршиков, **О. В. Стефанов**

## НАГРОМАДЖЕННЯ В ОРГАНАХ І ТКАНИННИХ МАКРОФАГАХ ЛІПОСОМАЛЬНОГО ГЛЮКОЗАМІНІЛМУРАМІЛДИПЕПТИДУ ПРИ ВНУТРІШНЬОВЕННОМУ ВВЕДЕННІ МИШАМ

Інститут фармакології та токсикології АМН України, Київ

У розробках препаратів для імунотерапії значну увагу приділяють ліпосомальним засобам керованої доставки імунотропних агентів в органи ретикулоендотеліальної системи,

де відбуваються ключові етапи диференціації й активації клітин-ефекторів неспецифічної протипухлинної резистентності [1]. Серед відомих сьогодні переважно ліпофільних похідних мураміддипептиду,

що впроваджуються для застосування в лікуванні метастатичних уражень печінки та легенів [2; 3], великий інтерес викликає водорозчинний аналог глюкозамінілмураміддипептиду (ГМДП), який вирізняється ши-

