

МИНИСТЕРСТВО ОБРАЗОВАНИЯ И НАУКИ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ
ФЕДЕРАЛЬНОЕ АГЕНТСТВО ПО ОБРАЗОВАНИЮ
ФГАОУВПО «КАЗАНСКИЙ (ПРИВОЛЖСКИЙ) ФЕДЕРАЛЬНЫЙ УНИВЕРСИТЕТ»

ИНСТИТУТ ФУНДАМЕНТАЛЬНОЙ МЕДИЦИНЫ И БИОЛОГИИ
КАФЕДРА ЗООЛОГИИ БЕСПОЗВОНОЧНЫХ И ФУНКЦИОНАЛЬНОЙ ГИСТОЛОГИИ

Специальность: 020203 – зоология
Специализация: зоология беспозвоночных

ВЫПУСКНАЯ КВАЛИФИКАЦИОННАЯ РАБОТА

СТУДЕНТА V КУРСА

БУСЫГИНА ДМИТРИЯ ВЛАДИМИРОВИЧА

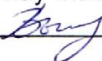
**ИССЛЕДОВАНИЕ ГЕПАТОПРОТЕКТОРНЫХ СВОЙСТВ
ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА «КСИМЕДОН»**

Работа завершена:

« 19 » апреля 2013 г.  (Д. В. Бусыгин)

Работа допущена к защите:

Научный руководитель
кандидат биологических наук, ассистент
« 19 » апреля 2013 г.  (А. Г. Порфирьев)

Научный руководитель
кандидат биологических наук, старший научный сотрудник
« 19 » апреля 2013 г.  (А. Б. Выштакалюк)

Заведующий кафедрой
кандидат биологических наук, доцент
« 19 » апреля 2013 г.  (Р. М. Сабиров)

Казань - 2013

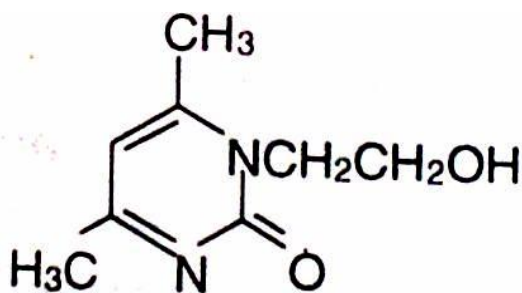
СОДЕРЖАНИЕ

ВВЕДЕНИЕ.....	3
1. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ	
1.1. Методика исследования.....	6
1.2. Техника окраски гематоксилин-эозином.....	8
1.3. Замороженные срезы.....	9
1.4. Биохимический анализ крови.....	10
2. ХАРАКТЕРИСТИКА И ОПИСАНИЕ ТОКСИЧЕСКОГО ГЕПАТИТА	
2.1. Описание токсического гепатита.....	11
2.2. Классификация токсического гепатита.....	12
2.3. Симптоматика при токсическом гепатите.....	14
3. ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ ПРЕПАРАТА «КСИМЕДОН»	
3.1. Общие сведения.....	16
3.2. Регенераторный эффект.....	19
3.3. Противовоспалительный эффект.....	20
3.4. Антиоксидантный эффект.....	21
3.5. Иммуностимулирующий эффект.....	23
3.6. Антибактериальный эффект.....	25
4. РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ	27
5. ВЫВОДЫ.....	52
6. СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....	54

ВВЕДЕНИЕ

Среди населения неуклонно растет распространенность заболеваний и различного рода нарушений функции печени (Тауки и др., 2010; Романцов и др., 2011) из-за усиления воздействия таких неблагоприятных факторов, как инфекции, некачественное питание, загрязненность окружающей среды. В связи с этим, поиск высокоэффективных лекарственных средств, обладающих гепатопротекторным действием, является актуальной задачей настоящего времени.

На сегодняшний день существует достаточно большое количество лекарственных препаратов гепатопротекторного действия, тем не менее, на фармацевтическом рынке гепатопротекторов нет средств, которые бы полностью удовлетворяли всем необходимым требованиям для лекарств данной фармакологической группы (Новикова и др., 2005; Тауки и др., 2010). Как следует из литературных данных, активный поиск гепатопротекторов ведется учеными, как в России, так и за рубежом (Vengerovskii et al., 1996; Kabankin, Gabrielyan, 2005; Шилова и др., 2008; Кушнерова и др., 2004; Demirdag et al., 2004; Саратиков и др., 2005).



Препарат «Ксимедон», 1-(β-оксиэтил)-4,6-диметил-1,2-дигидро-2-оксипиримидин (формула I) является оригинальным отечественным лекарственным средством, обладающим широким спектром фармакологического действия: ускоряет процессы регенерации тканей и сокращает сроки заживления ожоговой поверхности, улучшает приживление кожных трансплантатов при аутодермопластике. Способствует нормализации

соотношения между содержанием фибриногена в крови и ее фибринолитической активностью, улучшает регионарное кровообращение. Нормализует иммунную систему, повышает фагоцитарную активность Т-лимфоцитов и неспецифическую резистентность организма. Стимулирует эритро- и лейкопоз, клеточные и гуморальные факторы защиты, оказывает противовоспалительное и антимикробное действие. При этом препарат имеет низкую токсичность (ЛД 50 более 7000 мг/кг) (Измайлов и др., 2011; Погорельцев и др., 2005).

В комплексной терапии применяется при глубоких и поверхностных ожогах, длительно незаживающих ран, трофических язв, язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки, пролежни, отморожения, гнойно-воспалительные заболевания мягких тканей и костей, хронический остеомиелит, стрептококковые инфекции, микробная экзема, псориаз, вирусные гепатиты, туберкулез легких, пневмония, хронический бронхит, хронический кистозный синусит, сальмонеллез, ревматизм, тромбофлебиты глубоких вен нижних конечностей, до- и послеоперационные периоды для профилактики гнойно-воспалительных осложнений послеоперационных ран, особенно у больных с высоким риском несостоятельности швов брюшной стенки (анемия, сахарный диабет и др.) и желудочно-кишечного тракта.

В данное время в ИОФХ им. А.Е. Арбузова проводится работа по изучению препарата «Ксимедон», в качестве стимулятора регенерации клеток печени. Известно свойство ксимедона стимулировать регенерацию поврежденных тканей, в связи с чем данный препарат применяется в хирургии и ожоговой терапии. В литературе отсутствуют данные о влиянии ксимедона на регенерацию печени и о его гепатопротекторных свойствах.

Цель работы заключается в исследовании структуры печени лабораторных крыс при токсическом гепатите в результате воздействия четырёххлористого углерода, а также в процессе восстановления органа при влиянии препарата «Ксимедон». Для достижения поставленной цели были поставлены следующие задачи:

- Анализ

литературных источников по исследованию гепатопротекторных свойств препарата «Ксимедон».
- Освоение

методик приготовления гистологических препаратов на основе парафиновых и замороженных срезов.
- Изучение

влияния препарата «Ксимедон» на восстановление структуры печени лабораторных крыс при экспериментальном токсическом гепатите.
- Исследование

и анализ биохимических показателей крови крыс при воздействии четырёххлористого углерода и последующем влиянии препарата «Ксимедон».
- Выявление

оптимальных доз препарата «Ксимедон» при которых наблюдается наилучший результат его действия.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Методика исследования:

Эксперименты были проведены на 30 лабораторных крысах массой 250–400 г в соответствии с методикой, описанной в «Руководстве по экспериментальному (доклиническому) изучению новых фармакологических веществ» (Минздрав РФ, 2000), с соблюдением требований «Европейской конвенции о защите позвоночных животных, используемых для экспериментальных и других научных целей».

У животных моделировали токсический гепатит путем подкожного или перорального введения раствора четырёххлористого углерода (CCl₄) в оливковом масле при объёмном соотношении 1:1. Исследуемый препарат ксимедон и токсин CCl₄ вводили в соответствии по следующей таблице:

Таблица 1. Методика введения четырёххлористого углерода и ксимедона

№	Методика введения четырёххлористого углерода и ксимедона.
1	Методика по Хабриеву
2	Выпаивание. Введение CCl ₄ подкожно в дозе 1 мл/кг в течение 4 дней. Затем пероральное введение ксимедона в дозах 5, 10 и 50 мг/кг.

При проведении исследований на лабораторных крысах были сформированы группы по 3–6 животных в каждой. Биохимические показатели крови были исследованы у крыс (6 штук), не подвергнутых воздействию гепатотоксина и лекарственных препаратов. Показатели данной

группы служили в качестве контроля интактных животных, и приняты за норму.

По окончании экспериментов животных забивали под эфирным наркозом, брали кровь для биохимического исследования и печень для макроморфологического исследования. Оценивали состояние печени по внешнему виду, и исследовали макроморфологию на гистологических срезах (фиксация 10% формалином, парафиновые или замороженные срезы толщиной 7–8 мкм, окрашивание гематоксилин-эозином). **Определение степени жировой дистрофии печени на модели СС14-гепатита** дает возможность оценить терапевтическую эффективность новых гепатопротекторов в отношении одного из наиболее типичных патологических процессов в поврежденном органе. Для полуколичественной оценки содержания липидов используется пятибалльная шкала:

1. Минимальная степень ожирения: гепатоциты с жировыми включениями находятся только по периферии дольки в области триады.
2. Слабая степень: гепатоциты, содержащие липиды, занимают примерно $\frac{1}{4}$ — $\frac{1}{3}$ длины печеночных балок в перипортальной зоне.
3. Умеренная степень: подобные гепатоциты занимают $\frac{1}{3}$ — $\frac{1}{4}$ длины печеночных балок по периферии дольки.
4. Высокая степень: гепатоциты с жировыми каплями занимают $\frac{1}{3}$ — $\frac{2}{3}$ длины печеночных балок.

Методика заливки материала для парафиновой резки:

Обработка материала проходила и включала несколько важных этапов. Заключение материала в эластичную среду (парафин или смеси аналогов парафина – Histomix) проводили в лабораторных условиях. В процессе проведения заливки материал сначала отмывали в водопроводной воде (1 сутки), а затем проводили через последовательно возрастающие концентрации этилового спирта (70%, 80%, 90%). На заключительной стадии материал помещали в 100%-ный (абсолютный) этиловый спирт на 10 мин.

Спирт обезвоживает материал и несколько его уплотняет. Из абсолютного спирта материал переносили сначала в смесь равных частей спирта с толуолом (10 мин), а затем в чистый толуол (10 мин). Из толуола материал переводили в смесь толуола с парафином (1:1), затем в чистый расплавленный парафин. Сроки пребывания материала в этих средах были разными, т.к. все зависело от свойств заливаемого материала. В смеси толуола с парафином материал инкубировали при 37°C в течение 2.5 ч, а в чистом парафине при 65°C в течение 6–24 ч в зависимости от размера объекта.

Для того, чтобы парафин полностью пропитал ткани объекта, парафин (Histomix) сменяли два раза. Для изготовления блоков обычно использовали мелкочаеистый пластиковый контейнер. Затем подогретым металлическим шпателем переносили в него заливаемый объект. После этого обязательно следовало охлаждение контейнера с его содержимым.

Объект, залитый в парафин и затем охлажденный, вырезали скальпелем в виде правильного блока и прикрепляли к деревянному бруску (Ромейс, 1953). Прикрепление осуществляли путем нагревания основания блока разогретым на пламени скальпелем. После остывания блок обрезали скальпелем в форме правильного параллелепипеда или, как вариант, усеченной четырехгранной пирамиды, соблюдая параллельность поверхности и ребер блока. После этого объект резали на микротоме.

Методика приготовления парафиновых срезов на ротационном микротоме:

Процесс приготовления срезов на микротоме относительно прост, но тем не менее требует некоторых навыков. Толщина срезов обычно не превышала 5–7 мкм. Существует два варианта резки парафиновых блоков. В первом случае блок резали одиночными срезами, но данный вариант требует много времени и обязателен в случае, если грани блока не параллельны. Во втором случае блок резали лентой, срез при движении микротомного ножа

приклеивался к предыдущему срезу (это было возможно, если грани блока строго параллельны), что было очень удобно и экономило время. Далее срезы снимали с ножа сухой кисточкой, а затем переносили их в водяную баню, для полного расправления срезов. Далее расправившиеся срезы переносили из водяной бани на предметные стёкла, которые предварительно обезжировали (данная процедура была обязательна, даже если стекла были новыми и содержались в фабричной упаковке) и смазывали раствором белка с глицерином (1:1) и дистиллированной воды. После этого срезы расправляли и сушили при температуре 40–45°C на нагревательном столике. После того как срезы полностью высохали, их окрашивали гематоксилин-эозином.

Методика приготовления срезов на криотоме:

Гистологические методики с применением замороженных срезов имеют значительные преимущества в скорости получения препаратов. Качество препаратов зависит, кроме навыков лаборанта, от охлаждающих устройств с управляемым режимом замораживания.

Для получения замороженных срезов использовался охладитель микротомы ОМТ 2802Е. Фиксированный материал предварительно промывался водопроводной водой в течение 10–15 минут и ополаскивался 70% спиртом. Качественные срезы получались при температуре минус 6–8°C.

С ножа срезы снимались мягкой кисточкой и помещались на поверхность жидкости в охлаждённую слайд баню, для их расправления.

Наиболее пригодные для окрашивания срезы вылавливались на предметное стекло. Далее срезы подсушивались на микростате при температуре 37°C.

После подсушивания срезов, они сразу окрашивались гематоксилин-эозином.

Техника окраски гематоксилин-эозином (Ромейс, 1953):

1. Удаление парафина из срезов в толуоле, проводка по спиртам нисходящей концентрации и доведение до воды (две порции ксилола или толуола – 3–5 минут, 96° этанол – 3 минуты, 80° этанол – 3 минуты, 70° этанол – 3 минуты, дистиллированная вода – 5 минут).
2. Окрашивание гематоксилином (8 минут).
3. Промывка в дистиллированной воде (5 минут).
4. Дифференцировка в 1% соляной кислоты на 70° этаноле до побурения срезов.
5. Промывка дистиллированной водой, а затем слабым (0,5%) раствором аммиака до посинения срезов.
6. Окрашивание водным раствором эозина (0,5–1 минута).
7. Промывка в трех порциях дистиллированной воды для удаления избытка эозина.
8. Удаление воды из срезов в одной порции 70° этанола, двух порциях 96° этанола. Экспозиция в каждой порции спирта – 2 минуты.
9. Просветление срезов в двух порциях карбол-ксилола (смесь расплавленного фенола и ксилола либо толуола в соотношении 1:4 или 1:5) – 1 минута.
10. Окончательное обезвоживание срезов в двух порциях ксилола или толуола (2 минуты).
11. Заключение срезов в канадский бальзам.

Биохимический анализ крови:

Забор крови для биохимического анализа производился параллельно с выборкой материала для гистологических исследований. Кроме того, биохимические показатели крови были исследованы у крыс (6 штук), не подвергнутых воздействию гепатотоксина и лекарственных препаратов. Показатели данной группы служили в качестве контроля интактных животных, и приняты за норму. Биохимические показатели определяли на

биохимическом анализаторе Daytona Randox с помощью набора тестов Randox.

Цифровой материал обрабатывали в программе Origin 6.1, различия между выборками сравнивали по t-критерию Стьюдента.

ВЫВОДЫ

1. Осуществлена оценка гепатопротекторного действия препарата «Ксимедон» при токсических поражениях печени млекопитающих. Освоены методики приготовления парафиновых и замороженных гистологических срезов и методики окрашивания препаратов.
2. Выявлено, что при воздействии гепатотоксина четыреххлористого углерода (CCl_4) в печени лабораторных животных появляются обширные участки токсического поражения и жировой дистрофии (гепатоза) печеночной ткани. Происходит нарушение дольчатой структуры органа, изменение гистологической картины печени, что ярко проявляется при сравнении с интактными животными. Наблюдаются значительные области разрушенных гепатоцитов, концентрация которых увеличивается в области кровеносных сосудов.
3. Показано, что ксимедон уменьшает тяжесть нарушений функции печени при токсическом воздействии CCl_4 , но полностью не предотвращает ее токсического поражения. При применении препарата «Ксимедон» восстановление органа происходит через 10 дней. При дозах 5 и 10 мг/кг через 10 дней выявляются отдельные перерожденные клетки. Полного

восстановления органа не происходит через 20 дней, выявляются только отдельные перерожденные клетки.

4. Гепатопротекторное действие препарата «Ксимедон» в значительной степени проявляется при дозе 50 мг/кг. В течение 10 дней применения препарата гистологическая структура печени существенно восстанавливается, приближаясь к интактной группе.

5. При анализе биохимических показателей крови показано, что в группе подвергнутой воздействию гепатотоксина CCl_4 , снижается уровень глюкозы и увеличивается уровень активности трансаминаз (АЛТ и АСТ), что связано с нарушением синтетической функции и разрушением печеночных клеток. По сравнению с контролем, подвергнутым воздействию гепатотоксина, в опытных группах крыс, получавших ксимедон, различия с нормативными показателями менее выраженные. Наименьшие различия с нормативными показателями проявляются в группах, которым вводили ксимедон в дозе 50 мг/кг.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Абдулхаков Р.А., Измайлов Г.А. Наблюдение над противоязвенным эффектом ксимедона у ожоговых больных. Ксимедон. Казань: Изд-во ИОФХ им. А.Е.Арбузова КФАН СССР; 1986; с. 108—110.
2. Валимухаметова Д.А., Слабнов Ю.Д., Цибулькин А.П. Влияние ксимедона на лимфопоэтическую способность и созревание лимфоцитов в системе «in vivo» в условиях тимэктомии. В кн.: Ксимедон. Казань: Изд-во ИОФХ им. А.Е.Арбузова КФАН СССР; 1986; с. 34—38.
3. Вихреев В.С., Матвиенко А.В. Клиническое применение препарата ксимедон в лечении ожоговой болезни. В кн.: Ксимедон. Казань: Изд-во ИОФХ им. А.Е.Арбузова КФАН СССР; 1986; с. 41—46.
4. Власов А.П., Тарасова Т.В., Судакова Г.И. и др. Влияние антиоксидантов на эндотоксикоз при экспериментальном перитоните. Экспериментальная и клиническая фармакология 2000; 6: 58—61.
5. Горбунов С.М. Фармако-токсикологическая характеристика ксимедона и влияние его на заживление термических ожогов кожи. Автореф. дис. ... канд. мед. наук. Казань; 1979.

6. Горбунов С.М., Заиконникова И.В., Абдрахманова Н.Г. Влияние пиримидиновых стимуляторов регенерации на показатели фагоцитоза при термических ожогах в эксперименте. В кн.: Ургентная хирургия острых заболеваний органов брюшной полости. Казань; 1978.
7. Горбунов С.М., Измайлов С.Г. Результаты экспериментального исследования ксимедона. В кн.: Ксимедон. Казань: Изд-во ИОФХ им. А.Е.Арбузова КФАН СССР. Казань; 1986; с. 26—30.
8. Давлетшин А.Х., Измайлов С.Г., Кедрин М.Ю. и др. Влияние ксимедона на заживление ран пищеварительного тракта. В кн.: Актуальные вопросы диагностики и лечения. Казань; 1997.
9. Даутова Г.С., Косых В.А., Репин В.С. и др. Влияние ксимедона на метаболизм холестерина и экспериментальный атеросклероз у кроликов. Экспериментальная и клиническая фармакология 1995; 1: 25—29.
10. Ибрагимов О.Б. Экспериментальное обоснование применения ксимедона в качестве антиатеросклеротического лекарственного средства. Дис. ... канд. мед. наук. Казань; 1994.
11. Измайлов Г.А., Горбунов С.М., Измайлов С.Г. и др. Использование ксимедона для лечения термической травмы В кн.: Актуальные вопросы диагностики и лечения. Казань; 1998.
12. Измайлов Г.А., Резник В.С., Измайлов С.Г. и др. Опыт применения отечественного препарата ксимедон в хирургии. В кн.: Актуальные вопросы диагностики и лечения. Казань; 1998.
13. Измайлов Г.А., Шафиков И.З., Эвранова Г.Б. и др. Результаты клинических испытаний у взрослых в качестве противоожогового средства препарата ксимедон в лекарственной форме — таблетки по 0,25 г в сравнении с метилурацилом. В кн.: Ксимедон. Казань: Изд-во ИОФХ им. А.Е.Арбузова КФАН СССР; 1986; с. 78—105.

14. Измайлов Г.А., Эвранова Г.Б., Измайлов С.Г. и др. Использование ксимедона в лечении трофических язв нижних конечностей. Вестник хирургии им. И.И. Грекова. 1993; 7—12: 43—46.
15. Измайлов С.Г. Антимикробное действие ксимедона. В кн.: Фармакология и токсикология фосфоорганических и биологически активных веществ. Казань; 1996.
16. Измайлов С.Г. Профилактика гнойно-воспалительных осложнений послеоперационных ран в неотложной абдоминальной хирургии. Автореф. дис. ... докт. мед. наук: М; 1994.
17. Измайлов С.Г., Горбунов С. М., Измайлов Г. А. Доклиническое исследование ксимедона. Антибиотики и химиотерапия 1999; 8: 12—17.
18. Измайлов С.Г., Измайлов Г.А., Аверьянов М.Ю., Резник В.С. Ксимедон в клинической практике. - Нижний-Новгород, 2001. - 185 с.
19. Измайлов С.Г., Измайлов Г.А., Аверьянов М.Ю., Резник В.С. Ксимедон в клинической практике. Н.Новгород: Изд-во НГМА, 2001.
20. Измайлов С.Г., Кочнев О.С., Оренбуров П.Я., Репин В.А. Влияние ксимедона на прочность послеоперационного рубца в эксперименте. В кн.: Ксимедон. Казань: Изд-во ИОФХ им. А.Е.Арбузова КФАН СССР; 1986; с. 74—78.
21. Измайлов С.Г., Оренбуров П.Я., Репин В.А. Влияние нового пиримидинового препарата на заживление послеоперационных ран в эксперименте. В кн.: Хирургия панкреатобилиарной зоны и желудка. Л: Медицина; 1985. с. 98—102.
22. Камиллов Ф.Х., Лазарева Д.Н., Плечев В.В. Пиримидины и их применение в медицине. Уфа: Изд-во Башкирского гос. мед. института; 1992.
23. Кедрин М.Ю. Способы усовершенствования лечения повреждений двенадцатиперстной кишки. Автореф. дис. ... канд. мед. наук. Казань; 1999.

- 24.** Кочнев О.С. Измайлов С.Г. Ксимедон как стимулятор репаративной регенерации в хирургической практике. Казанский медицинский журнал 1990; 5: 373—375.
- 25.** Кочнев О.С. Измайлов С.Г. Применение ксимедона для стимуляции заживления и профилактики нагноений послеоперационных ран. Хирургия 1991; 5: 27—30.
- 26.** Кочнев О.С., Измайлов С.Г., Резник В.С., Федоров Р.В. Антимикробное средство. Изобретения 1995; 21: 17—23.
- 27.** Кушнерова Н.Ф., Спрыгин В.Г., Рахманин Ю.А. Влияние растительного полифенольного препарата Экликит на процессы восстановления функции печени после алкогольной интоксикации // Биомедицинская химия. – 2004. Т. 50. № 6. С. 605-611.
- 28.** Лифшиц Р.И., Клячкин С.А., Однополозов А.К. и др. Клинико-лабораторное исследование эффективности ксимедона в лечении больных с термическими ожогами. В кн.: Ксимедон. Казань: Изд-во ИОФХ им. А.Е.Арбузова КФАН СССР; 1986; с. 46—74.
- 29.** Малышев К.В. Антиоксидантная терапия ксимедоном у пациентов с хроническим остеомиелитом. Экспериментальная и клиническая фармакология. 2000; 6: 61—64.
- 30.** Малышев К.В. Экспериментально-клиническое обоснование использования ксимедона в качестве антиоксиданта в комплексном лечении больных хроническим остеомиелитом. Казанский медицинский журнал 2000; 1: 13—17.
- 31.** Мирсаева Ф.З. Динамика иммунологических показателей при комплексном лечении больных генерализованным пародонтитом с применением нового производного пиримидина. Новое в стоматологии 1997; 9: 50—53.

- 32.** Новикова В.Е., Климкина Е.И. Фармакология гепатопротекторов // Обзоры по клинической фармакологии и лекарственной терапии. – 2005. Т. 4. № 1. С. 2-20.
- 33.** Нурмухаметова Э.Б. Клинико-экспериментальное обоснование применения ксимедона при ревматизме. Автореф. дис. ... канд. мед. наук. Казань; 1993.
- 34.** Погорельцев В.И., Валимухаметова Д.А. Изучение фармакокинетики ксимедона в крови. В кн.: Новые методы диагностики и лечения. Материалы респ. науч.-практ. конф. Нижнекамск, 3 июня 1994 г. Казань; 1994; с. 80—81.
- 35.** Погорельцев В.И., Терещенко В.Ю., Чиркин А.А, Зиятдинова Г.К., Будников Г.К. Антиоксидантная активность ксимедона в комплексном лечении хирургических инфекций // Казанский медицинский журнал. – 2005. Т. 86. № 4. С. 346-347.
- 36.** Подушкина И.В. Местное применение ксимедона и фотомагнитотерапии для лечения длительно не заживающих ран и трофических язв в амбулаторной хирургической практике войскового врача. Автореф. дис. ... канд. мед. наук. Н.Новгород; 2000.
- 37.** Рагинов И.С., Челышев И.А. Сенсорные нейроны и шванновские клетки и воздействие медикаментозной стимуляции регенерации нервов. Морфология. 2000; 6: 36—40.
- 38.** Резник В.С., Пашкуров Н.Г. Взаимодействие окси- и меркаптопиримидинов с этилен- и пропиленхлоргидринами. Известия АН СССР. Серия химическая. 1966; 91: 13.
- 39.** Романцов М.Г., Суханов Д.С., Петров А.Ю., Александрова Л.Н., Сологуб Т.В., Коваленко А.Л., Саватеева-Любимова Т.Н., Емельянова О.Ю., Бизенкова М.Н. Применение субстратов энергетического обмена при хроническом поражении печени для коррекции метаболических нарушений

(экспериментально-клинические исследования) // Фундаментальные исследования. – 2011. № 3. С. 131-141.

40. Руководство по экспериментальному (доклиническому) изучению новых фармакологических веществ. - М.: Минздрав РФ ЗАО «ИИА «Ремедиум». - 2000. 398 с.

41. Саратиков А.С., Чучалин В.С., Ратькин А.Е, Ратькие Е.В., Федореев С.А., Булгаков В.П. Гепатопротекторные свойства полифенольных комплексов из древесины и клеточной культуры маакии амурской // Экспериментальная и клиническая фармакология. - 2005. Т.68. № 2. С. 51-54.

42. Слабнов Ю. Д. Механизмы системного иммуномодулирующего действия ксимедона. Автореф. дис. ... докт. мед. наук. Казань; 1998.

43. Слабнов Ю.Д. Т-лимфоцитарный стимулирующий эффект ксимедона в системе «in vitro». В кн.: Ксимедон. Казань; Изд-во ИОФХ им. А.Е.Арбузова КФАН СССР; 1986; с. 38—41.

44. Слабнов Ю.Д. Характер изменений цАМФ-мессенджерной системы иммунокомпетентных клеток при воздействии иммуномодулирующих препаратов пиримидинового ряда. В кн.: Новые методы диагностики и лечения. Материалы респ. науч.-практ. конф. Нижнекамск, 3 июня 1994 г. Казань; 1994; с. 87—88.

45. Слабнов Ю.Д., Валимухаметова Д.А., Валеева И.Х., Гараев Р.С. Влияние производных пиримидина—ксимедона и диуцифона на биоэнергетические процессы митохондрий. Казанский медицинский журнал 1996; 3: 179—181.

46. Слабнов Ю.Д., Валимухаметова Д.А., Цибулькин А.П., Хамитов Р.Ф. Коррекция пиримидиновыми производными иммунологической реактивности организма и функции внешнего дыхания для профилактики

затяжного течения острых пневмоний. Казанский медицинский журнал 1993; 3: 193—197.

47. Слабнов Ю.Д., Визель А.А., Фирсов О.В. Иммунограмма как показатель выраженности вторичного иммунодефицита при деструктивных формах туберкулеза легких и эффективность его коррекции пиримидиновыми производными. В кн.: Новые методы диагностики и лечения. Материалы респ. науч.-практ. конф. Нижнекамск, 3 июня 1994 г. Казань; 1994; с. 123—124.

48. Слабнов Ю.Д., Гилев А.В., Черепнев Г.В. Профилактическое действие ксимедоновой мази при острых лучевых поражениях кожи после дистанционной гамма-терапии у больных злокачественными опухолями головы и шеи. Казанский медицинский журнал 1996; 3: 182—184.

49. Слабнов Ю.Д., Фирсов О.В., Визель А.А., Цибулькин А.П. Применение ксимедона в комплексной терапии распространенных форм туберкулеза легких. Казанский медицинский журнал. 1996; 4: 259—263.

50. Слабнов Ю.Д., Черепнев Г.В., Каримова Ф.Г., Гараев Р.С. Влияние пиримидиновых производных на аденилатциклазную систему регуляции иммунокомпетентных клеток *in vitro*. Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. 1998; 6: 663—665.

51. Слабнов Ю.Д., Черепнев Г.В., Цибулькин А.П. и др. Влияние пиримидиновых производных на систему регуляции активного транспорта кальция в иммунокомпетентных клетках. Экспериментальная и клиническая фармакология 1997; 6: 44—46.

52. Слабнов Ю.Д., Черепнев Г.В., Цибулькин А.П. и др. Влияние пиримидиновых производных на сульфгидрильный статус иммунокомпетентных клеток *in vitro*: взаимосвязь с Са²⁺-АТФазной и антимулагенной активностью. Экспериментальная и клиническая фармакология. 1998; 1: 40—43.

- 53.** Слабнов Ю.Д., Черепнев Г.В., Цибулькин А.П., Гараев Р.С. Механизмы системного иммуномодулирующего действия пиримидиновых производных. Экспериментальная и клиническая фармакология. 1997; 3: 65—67.
- 54.** Тауки А.Н., Федоров В.Н., Куница З.А., Смирнов Н.А., Кочнева Н.В. Сравнительная эффективность лекарственных средств разных фармакотерапевтических групп при экспериментальном токсическом гепатите // Российский медико-биологический вестник им. Акад. И.П. Павлова. – 2010. № 1. С. 66-73..
- 55.** Терещенко В.Ю., Измайлов Г.А., Измайлов С.Г., Габбасов Р.Н. Ксимедон как неспецифический стимулятор процессов остеогенеза. В кн.: Современные методы диагностики и лечения. Казань; 1995; с. 359—361.
- 56.** Терещенко В.Ю., Малышев К.В. Использование ксимедона в сочетании с лазерной терапией в комплексном лечении хронического остеомиелита. В кн.: Новые методы диагностики и лечения. Ч.2. Казань; 1996; 77—78.
- 57.** Терещенко В.Ю., Резник В.С., Измайлов Г.А. Лечение остеомиелита ксимедоном. В кн.: Труды российского национального конгресса «Человек и лекарство». М; 1996.
- 58.** Хайбуллина З.Г. Антиокислительная активность производных пиримидина и бензимидазола в биохимическом механизме их антитоксического действия. Автореф. дис. ... канд. биол. наук. Уфа; 1994.
- 59.** Хасанова М.И. Ксимедон при лечении поллиноза: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. Казань; 1999.
- 60.** Цибулькин А.П., Слабнов Ю.Д., Валимухаметова Д.А. Влияние ксимедона на лимфопоэтическую способность и созревание лимфоцитов в системе «in vivo». В кн.: Ксимедон. Казань: Изд-во ИОФХ им. А.Е.Арбузова КФАН СССР; 1986; с. 30—34.

- 61.** Цибулькин А.П., Слабнов Ю.Д., Поздеев О.К. и др. Моделирование экспрессии ключевых молекул мембран иммунокомпетентных клеток пиримидиновыми производными: обоснование системности иммунопотенцирующего эффекта. *Иммунология* 1998; 4: 29—33.
- 62.** Цибулькин А.П., Слабнов Ю.Д., Терещенко В.Ю. и др. Вещество, проявляющее иммуностимулирующую активность. А.с. 1830695. 1992.
- 63.** Челышев И.А., Хафизова Р.К., Рагинов И.С., Вафин А.И. Медикаментозная стимуляция регенерации периферических нервов. *Экспериментальная и клиническая фармакология* 2000; 4: 17—19.
- 64.** Черепнев Г.В. Сравнительное изучение анаболических и антимуtagenных эффектов некоторых пиримидиновых производных. В кн.: *Актуальные вопросы диагностики и лечения*. Казань; 1997.
- 65.** Черепнев Г.В., Малышев К.В., Слабнов Ю.Д. и др. Потенциальная роль антимуtagenного эффекта ксимедона в модификации иммунореактивности. *Экспериментальная и клиническая фармакология* 2000; 6: 43—48.
- 66.** Черепнев Г.В., Слабнов Ю.Д., Цибулькин А.П. и др. Ксимедон восстанавливает Т-клеточный иммунный ответ, ингибированный гамма-излучением *in vivo*: взаимоотношения с Ca²⁺-АТФазой и ДНК-релаксирующей активностью. *Бюллетень экспериментальной биологии и медицины* 1999; 1: 66—70.
- 67.** Черепнев Г.В., Терещенко В.Ю., Малышев К.В. и др. Иммуномодулятор ксимедон уменьшает уровень индуцированных повреждений ДНК в костном мозге и клетках периферической крови: возможности иммуногенетической коррекции. *Экспериментальная и клиническая фармакология* 1999; 2: 31—35.
- 68.** Шафиков И.З., Измайлов Г.А., Измайлов С.Г. и др. Применение ксимедона в лечении обожженных. *Хирургия* 1993; 4: 62—66.

- 69.** Шилова И.В., Жаворонок Т.В., Суслов Н.И., Новожеева Т.П., Мустафин Р.Н., Лосева А.М. Гепатозащитные свойства фракций экстракта лабазника вязолистного при экспериментальном токсическом гепатите // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. – 2008. Т. 146. № 7. С. 54-57.
- 70.** Юсупова Л.А., Хафизьянова Р.Х. Иммуномодулирующее действие ксимедона у больных токсикодермией // Медицинская Иммунология 2005, Т. 7, №4, С. 433, 436.
- 71.** Demirdag K., Bahcecioglu I.H., Ozercan I.H., Ozden M., Yilmaz S., Kalkan A. Role of L-carnitine in the prevention of acute liver damage induced by carbon tetrachloride in rats // Journal of Gastroenterology and Hepatology. - 2004. Vol. 19. P. 333-338.
- 72.** Kabankin A.S., Gabrielyan L.I. Relationship between structure and hepatoprotector activity of adamantane derivatives. Part 2. Application of autocorrelative, substructural, and 3D molecular description // Pharmaceutical Chemistry Journal. – 2005. V. 39. N 3. P. 135-139.
- 73.** Vengerovskii A.I., Baturina N.O., Chuchalin V.S., Saratikov A.S. Effect of polyphenol-containing hepatoprotectors on the experimental chronic hepatitis pattern // Pharmaceutical Chemistry Journal – 1996. V. 30. N 2. P. 69-71.