

МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
НАЦІОНАЛЬНИЙ ФАРМАЦЕВТИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ

Серія «Наука»

ЛІКИ – ЛЮДИНІ.

СУЧАСНІ ПРОБЛЕМИ ФАРМАКОТЕРАПІЇ І ПРИЗНАЧЕННЯ ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ

Матеріали IV Міжнародної
науково-практичної конференції

У двох томах

Том 1

12-13 березня 2020 року
м. Харків

*Реєстраційне посвідчення УкрІНТЕІ
№ 430 від 13 серпня 2019 року*

Харків
НФаУ
2020

ВЛИЯНИЕ ПРЕПАРАТА КВЕРТИН, ТАБЛЕТКИ НА РЕПРОДУКТИВНУЮ ФУНКЦИЮ

Никитина Н.С., Сомова Я.В., Деева Т.В., Котляр В.А., Леонтьева Т.Л.
Государственное Предприятие «Государственный Научный Центр
Лекарственных Средств», г. Харьков.

Кверцетин – широко распространенное вещество растительного происхождения, которое относится к биофлавоноидам и принадлежит к Р-витаминным средствам. Кверцетин – флавоноид, обладающий широким спектром фармакологических эффектов, капилляростабилизирующее, кардио- и радиопротекторное средство, проявляющее также антиоксидантные, противовоспалительные, регенеративные, диуретические, спазмолитические, антиязвенные, антисклеротические, антикатарактогенные свойства [1-8].

Препараты кверцетина в качестве эффективного средства успешно применяются в различных областях медицины (Корвитин, Кверцетин гранулы 0,04 г/1 г в пакетах по 2г, Липофлавон, лиофилизированный порошок для приготовления глазных капель и для инъекций) [8].

Целью настоящих исследований являлось изучение влияния препарата Квертин, таблетки жевательные по 40 мг, разработанного ПАО НПЦ «Борщаговский ХФЗ», Украина на репродуктивную функцию крыс.

Материалы и методы исследования. Опыты проводили на половозрелых крысах линии Вистар обоего пола с исходной массой тела 170-200 г.

Животные были получены из питомника лабораторных животных ЧП «Дали-2001» (Киев). В период акклиматизации (14 суток) и во время эксперимента животные находились в виварии при температуре воздуха 20-22 °С, влажности 50-60 %, естественном световом режиме «день-ночь», в стандартных пластиковых клетках, на стандартном пищевом рационе. Все исследования проводили в соответствии с Методическими рекомендациями [9] и «Научно-практическими рекомендациями з утримання лабораторних тварин» [10]. Все исследования были одобрены Комитетом по биоэтике ГП «ГНЦЛС» и выполнялись в соответствии с Методическими рекомендациями «Біоетична експертиза доклінічних та інших наукових досліджень, що виконуються на тваринах» [11] и с соблюдением требований «Европейской конвенции о защите позвоночных животных, используемых для исследовательских и других научных целей» [9].

Для изучения влияния препарата на репродуктивную функцию самцов животные были распределены на 4 группы по 20 голов. Крысам опытных групп препарат вводили перорально один раз в сутки в дозах 0,25 г/кг, 2,5 г/кг и 5,0 г/кг по лекарственной форме в течение 60 дней. Перед введением препарат смешивали с водой до получения однородной суспензии (доза 0,25 г/кг) или тщательно перемешивали с пищей (дозы 2,5 г/кг и 5,0 г/кг). Контрольной группе самцов вводили воду.

Перед спариванием у самок проводили исследование эстрального цикла. В экспериментальные группы отбирали самок с нормальным эстральным циклом. Отобранные самки были распределены на 4 группы по 40 голов.

По окончании введения препарата к самцам подсаживали интактных самок в соотношении 1:2 сроком на 10 дней (2 эстральных цикла).

Оплодотворение регистрировали с помощью вагинальных мазков.

Для определения эмбриолетального действия половину беременных самок подвергали эвтаназии на 20 день беременности. При вскрытии определяли количество желтых тел в яичниках, мест имплантации в матке, количество живых и погибших плодов. На основании этих данных определяли пред- и постимплантационную гибель, общую эмбриональную смертность. Плоды взвешивали, проводили их визуальный осмотр на наличие внешне различимых аномалий развития. Измеряли кранио-каудальный размер плодов, массу и диаметр плаценты, регистрировали внешние изменения плаценты.

Для оценки плодовитости вычисляли индекс фертильности:

$$\text{индекс фертильности} = \frac{\text{количество беременных самок}}{\text{количество подсаженных самок}} \times 100 \%$$

Другую половину самок оставляли до родов и наблюдали за показателями постнатального развития потомства.

Клинические наблюдения за животными всех экспериментальных групп проводили ежедневно в течение эксперимента, регистрируя изменения в их общем состоянии, поведении, потреблении пищи и воды.

Для изучения токсического влияния Квертина на репродуктивную функцию самок крыс у них перед экспериментом проводили исследование эстральных циклов. В экспериментальные группы отбирали самок с нормальным эстральным циклом. Отобранные самки были распределены на 4 группы по 40 голов. Крысам-самкам опытных групп препарат вводили перорально один раз в сутки в дозах 0,25 г/кг, 2,5 г/кг и 5,0 г/кг по лекарственной форме в течение 15 дней. Перед введением препарат смешивали с водой до получения однородной суспензии (доза 0,25 г/кг) или тщательно перемешивали с пищей (дозы 2,5 г/кг и 5,0 г/кг). Контрольной группе крыс вводили воду.

После окончания введения препарата (15 дней) самок подсаживали к интактным самцам в соотношении 2:1 на срок 10 дней (2 эстральных цикла).

Оплодотворение регистрировали с помощью вагинальных мазков.

Определяли количество беременных самок в каждой группе, являющееся показателем способности самок к зачатию. На основании этих данных рассчитывали индекс фертильности.

Далее формировали 4 группы беременных самок для определения эмбриолетального действия препарата (см. выше) и 4 группы беременных самок для получения потомства.

Для оценки влияния препарата на потомство учитывали общее количество новорожденных в помете, количество особей разного пола, индекс жизнеспособности (отношение числа живых новорожденных к общему числу родившихся), индекс выживаемости в динамике наблюдения (отношение выживших крысят на 4, 7, 14, 21 сутки к числу крысят, родившихся живыми). У потомства регистрировали массу тела на 4-е, 7-е, 14-е, 21-е сутки. Фиксировали следующие признаки: время отлипания ушной раковины, появление первичного волосяного покрова, прорезывание резцов, открытие глаз, опускание семенников и раскрытие вагины.

Скорость созревания сенсорно-двигательных рефлексов у потомства в период вскармливания их самками оценивалась по следующим показателям: переворачивание на плоскости, отрицательный геотаксис, уклонение обрыва, избегание обрыва (вызванное визуальным стимулом), мышечная сила. Тесты проводили с каждым животным отдельно.

Для проведения теста по переворачиванию на плоскости животных клали на спину на плоской поверхности, быстро отпускали и измеряли время, необходимое для возвращения в нормальное положение. Формирование рефлекса считали завершенным, если животное возвращалось в нормальное положение в течение 30 с.

Формирование отрицательного геотаксиса регистрировали, помещая животных на наклонную плоскость (25°) головой вниз. Рефлекс считали сформированным, если животное поворачивалось на 180° в течение 1 мин.

Для проведения теста по уклонению обрыва крысят клали на возвышающуюся платформу таким образом, чтобы передние лапы касались ее края. Формирование рефлекса считали завершенным, если в течение 10 с животное отползало от края площадки.

Избегание обрыва (вызванное визуальным стимулом) регистрировали, помещая животных на площадку, поднятую на высоту 45 см над поверхностью. Избегание падения принимали за положительное решение. Опыт проводили однократно, после открытия глаз.

Мышечную силу определяли, помещая животных на густую проволочную сетку, которую медленно поворачивали на 180° . Животное должно висеть на сетке не менее 15 с.

Переворачивание в свободном падении определяли, держа крысят спиной вниз на высоте 60 см над мягкой поверхностью и быстро их отпуская. Визуально регистрировали, переворачивается ли животное в воздухе, чтобы упасть на все 4 лапы.

Испытание «Открытое поле 2» проводили на 45-е сутки. Крыс помещали в центр ярко освещенной площадки, разбитой на квадраты. Регистрировали время выхода из центра (латентный период), число посещаемых квадратов (двигательная активность), число стоек (реакция оглядывания), число умываний различного типа (груминг), число актов дефекации и мочеиспускания (эмоциональность).

Для получения статистических выводов при сравнении выборок, подчиняющихся нормальному распределению, использованы дисперсионный анализ (ANOVA) и критерий Данета для множественных сравнений (уровень значимости $p \leq 0,05$), для непараметрических данных – критерий Крускала-Уолиса (аналог дисперсионного анализа для непараметрических данных) и критерий Манна-Уитни с поправкой Бонферони, а также критерий χ^2 для качественных показателей (уровень значимости $p \leq 0,05$) [12].

Результаты исследования. Исследование репродуктивной токсичности на самцах

В течение всего эксперимента поведение и состояние крыс-самцов, получавших исследуемый препарат, было в норме. Животные охотно поедали корм, пили воду, прибавляли в массу тела равнозначно с контрольными животными.

При исследовании плодовитости не выявлено уменьшения числа крыс, беременных от самцов, получавших исследуемый препарат, по сравнению с контролем.

Анализ результатов эмбриолетального действия (таблица 1.) показал отсутствие достоверного увеличения по сравнению с контролем пред- и постимплантационной гибели эмбрионов у крыс-самок, беременных от самцов, получавших препарат КВЕРТИН, таблетки. Визуальный осмотр не выявил видимых пороков развития плодов.

Таблица 1.
Показатели, характеризующие эмбриолетальность препарата КВЕРТИН, таблетки

Показатели	Контроль	КВЕРТИН, 0,25 г/кг	КВЕРТИН, 2,5 г/кг	КВЕРТИН, 5,0 г/кг
Количество беременных самок	18	20	16	19
Количество желтых тел	12,44 ± 0,47	11,40 ± 0,43	11,19 ± 0,40	12,21 ± 0,49
Количество мест имплантации	11,61 ± 0,56	10,80 ± 0,49	10,31 ± 0,51	11,63 ± 0,58
Количество мест резорбции	0,72 ± 0,28	0,80 ± 0,20	0,81 ± 0,23	1,05 ± 0,24
Количество живых плодов	10,89 ± 0,75	9,80 ± 0,54	9,50 ± 0,52	10,58 ± 0,57
Предимплантационная гибель, %	6,72 ± 2,91	5,59 ± 1,62	8,17 ± 2,37	5,10 ± 2,00
Постимплантационная гибель, %	8,27 ± 3,92	9,32 ± 2,43	7,75 ± 2,11	9,07 ± 1,99
Общая эмбриональная смертность, %	13,55 ± 4,80	14,40 ± 2,75	15,41 ± 2,73	13,64 ± 2,74

Результаты общих наблюдений за физическим развитием потомства представлены в таблице 2. При наблюдении за постнатальным развитием потомства не установлено увеличения гибели плодов по сравнению с контрольными показателями. Масса плодов при рождении и дальнейшая

прибавка массы тела новорожденных крысят в первый месяц неонатального развития практически не отличалась от контрольной группы. Физическое развитие крысят в течение первого месяца постнатального развития (время отлипания ушной раковины, появление первичного волосяного покрова, прорезывание резцов, открытие глаз, опускание семенников и раскрытие вагины) также не отличалось от контрольных показателей и показателей, характерных для нормального физиологического развития животных этого вида.

Таблица 2.

Общие показатели постнатального развития потомства при изучении влияния препарата КВЕРТИН, таблетки на репродуктивную функцию крыс-самцов

Показатели	Контроль	КВЕРТИН, 0,25 г/кг	КВЕРТИН, 2,5 г/кг	КВЕРТИН, 5,0 г/кг
Средний размер приплода	9,8 ± 0,39	9,5 ± 0,37	9,8 ± 0,59	9,3 ± 0,47
Пол, %: самцы	53,06	51,58	52,04	52,69
Самки	46,94	48,42	47,96	47,31
Индекс жизнеспособности, %	100,0 ± 0,00	100,0 ± 0,00	100,0 ± 0,00	100,0 ± 0,00
Индекс выживаемости, %:				
4-е сут	98,75 ± 1,25	100,0 ± 0,00	100,0 ± 0,00	100,0 ± 0,00
7-е сут	98,75 ± 1,25	100,0 ± 0,00	100,0 ± 0,00	100,0 ± 0,00
14-е сут	97,50 ± 1,67	97,50 ± 1,67	97,50 ± 1,67	97,50 ± 1,67
21-е сут	96,25 ± 1,91	96,25 ± 1,91	96,25 ± 1,91	96,25 ± 1,91
Динамика средней массы тела, г:				
4-е сут	7,01 ± 0,25	7,04 ± 0,18	7,35 ± 0,27	7,93 ± 0,16 ²
7-е сут	10,53±0,39 ¹	10,59±0,24 ¹	10,76±0,21 ¹	10,79±0,23 ¹
14-е сут	16,18±0,29 ¹	16,28±0,27 ¹	16,51±0,22 ¹	17,20±0,50 ¹
21-е сут	33,42±0,87 ¹	33,45±1,07 ¹	33,90±0,84 ¹	34,04±0,93 ¹
Отлипание ушной раковины, сут	3,9 ± 0,18	3,5 ± 0,22	3,6 ± 0,31	3,5 ± 0,17
Появление первичного волосяного покрова, сут	6,0± 0,26	5,5± 0,22	5,7± 0,21	5,6± 0,16
Прорезывание резцов, сут	10,7 ± 0,21	10,5 ± 0,31	10,7 ± 0,54	10,8 ± 0,20
Открытие глаз, сут	17,0 ± 0,21	16,4 ± 0,43	16,9 ± 0,53	16,7 ± 0,30
Опускание семенников, сут	26,3 ± 0,26	25,5 ± 0,34	25,8 ± 0,33	25,8 ± 0,29
Раскрытие вагины, сут	34,0 ± 0,47	34,1 ± 0,38	33,9 ± 0,43	34,0 ± 0,42

Примечание: ¹ – p≤0,05 относительно исходных данных

² - p≤0,05 относительно контрольной группы

Показатели скорости созревания сенсорно-двигательных рефлексов у плодов в период вскармливания их самками представлены в таблице 3. Результаты показали, что у потомства, полученного от самцов-крыс, получавших исследуемый препарат, не выявлено отставания созревания

сенсорно-двигательных рефлексов и координации движений от аналогичных показателей контрольной группы.

Анализ поведенческой активности на 45-е сут постнатального развития потомства не выявил достоверного снижения по сравнению с контролем показателей времени выхода из центра (латентный период), числа посещаемых квадратов (двигательная активность), числа стоек (реакция оглядывания), числа умываний различного типа (груминг), числа актов дефекации и мочеиспускания (эмоциональность) (таблица 4.).

Таблица 3

Показатели скорости созревания сенсорно-двигательных рефлексов у потомства при изучении влияния препарата КВЕРТИН, таблетки на репродуктивную функцию крыс-самцов

Показатели, сут	Контроль	КВЕРТИН, 0,25 г/кг	КВЕРТИН, 2,5 г/кг	КВЕРТИН, 5,0 г/кг
Переворачивание на плоскости	3,0 ± 0,26	3,1 ± 0,35	3,1 ± 0,28	3,3 ± 0,21
Отрицательный геотаксис	8,6 ± 0,54	9,1 ± 0,38	9,7 ± 0,30	9,8 ± 0,33
Уклонение обрыва	7,6 ± 0,31	7,2 ± 0,39	7,8 ± 0,51	8,0 ± 0,26
Избегание обрыва (вызванное визуальным стимулом)	17,0 ± 0,21	16,4 ± 0,43	16,9 ± 0,53	16,6 ± 0,31
Мышечная сила	16,2 ± 0,33	16,8 ± 0,39	16,9 ± 0,41	16,6 ± 0,37
Переворачивание в свободном падении	18,0 ± 0,21	17,4 ± 0,31	17,5 ± 0,17	18,1 ± 0,89

Таблица 4.

Показатели скорости созревания сенсорно-двигательных рефлексов у потомства при изучении влияния препарата КВЕРТИН, таблетки на репродуктивную функцию крыс-самцов

Показатели	Контроль	КВЕРТИН, 0,25 г/кг	КВЕРТИН, 2,5 г/кг	КВЕРТИН, 5,0 г/кг
Самцы				
Выход из центра	2,30 ± 0,40	2,40 ± 0,23	2,25 ± 0,28	5,55 ± 0,27
Квадраты	32,90 ± 2,68	34,15 ± 1,80	36,30 ± 1,67	36,45 ± 2,21
Стойки	8,90 ± 0,85	9,60 ± 0,95	9,95 ± 0,92	9,70 ± 1,51
Умывания	0,85 ± 0,18	0,80 ± 0,24	0,95 ± 0,32	0,70 ± 0,15
Дефекации	1,60 ± 0,42	1,40 ± 0,41	1,50 ± 0,38	1,55 ± 0,43
Уринации	0,55 ± 0,15	0,40 ± 0,24	0,60 ± 0,22	0,45 ± 0,22
Самки				
Выход из центра	2,35 ± 0,32	2,50 ± 0,26	2,35 ± 0,49	3,00 ± 0,45
Квадраты	42,45 ± 2,60	45,55 ± 2,88	45,60 ± 2,48	46,05 ± 1,88
Стойки	10,00 ± 1,14	11,95 ± 1,21	11,65 ± 1,10	12,60 ± 0,87
Умывания	0,95 ± 0,20	0,75 ± 0,23	0,60 ± 0,21	0,85 ± 0,31
Дефекации	2,00 ± 0,42	1,90 ± 0,45	1,70 ± 0,31	2,05 ± 0,59
Уринации	0,40 ± 0,15	0,75 ± 0,28	0,45 ± 0,18	0,60 ± 0,23

2 Исследование репродуктивной токсичности на самках

В течение всего эксперимента поведение и состояние крыс-самок, получавших исследуемый препарат в дозах 0,25 г/кг, 2,5 г/кг и 5,0 г/кг, было в норме. Животные охотно поедали корм, пили воду, прибавляли в массу тела равнозначно с контрольными животными.

При исследовании плодовитости не выявлено уменьшения числа беременных крыс в группах самок, получавших исследуемый препарат, по сравнению с контролем.

Анализ результатов эмбриолетального действия (таблица 5.) показал отсутствие достоверного увеличения по сравнению с контролем пред- и постимплантационной гибели эмбрионов у крыс-самок, получавших препарат: КВЕРТИН, таблетки. Визуальный осмотр не выявил видимых пороков развития плодов.

Таблица 5.
Показатели, характеризующие эмбриолетальность препарата КВЕРТИН, таблетки

Показатели	Контроль	КВЕРТИН, 0,25 г/кг	КВЕРТИН, 2,5 г/кг	КВЕРТИН, 5,0 г/кг
Количество беременных самок	18	16	16	19
Количество желтых тел	12,44 ± 0,47	12,94 ± 0,50	12,38 ± 0,60	12,95 ± 0,98
Количество мест имплантации	11,61 ± 0,56	11,53 ± 0,80	10,81 ± 0,98	11,47 ± 0,95
Количество мест резорбции	0,72 ± 0,28	0,94 ± 0,31	0,69 ± 0,24	1,00 ± 0,32
Количество живых плодов	10,89 ± 0,75	10,59 ± 0,98	10,13 ± 1,31	10,47 ± 0,84
Предимплантационная гибель, %	6,72 ± 2,91	11,73 ± 5,17	13,96 ± 6,88	14,20 ± 5,26
Постимплантационная гибель, %	8,27 ± 3,92	12,49 ± 5,89	7,61 ± 2,72	7,64 ± 2,17
Общая эмбриональная смертность, %	13,55 ± 4,80	19,80 ± 6,97	19,55 ± 6,96	21,07 ± 5,11

Результаты общих наблюдений за физическим развитием потомства представлены в таблице 6. При наблюдении за постнатальным развитием потомства не установлено увеличения гибели плодов по сравнению с контрольными показателями. Масса плодов при рождении и дальнейшая прибавка массы тела новорожденных крысят в первый месяц неонатального развития практически не отличалась от контрольной. Физическое развитие крысят в течение первого месяца постнатального развития (время отлипания ушной раковины, появление первичного волосяного покрова, прорезывание резцов, открытие глаз, опускание семенников и раскрытие вагины) также не отличалось от контрольных показателей и показателей, характерных для нормального физиологического развития животных этого вида.

Показатели скорости созревания сенсорно-двигательных рефлексов у плодов в период вскармливания их самками представлены в таблице 7. Результаты показали, что у потомства, полученного от крыс-самок, получавших исследуемый препарат, не выявлено отставания созревания сенсорно-двигательных рефлексов и координации движений от аналогичных показателей у контрольной группы.

Таблица 6.

Общие показатели постнатального развития потомства при изучении влияния препарата КВЕРТИН, таблетки на репродуктивную функцию крыс-самок

Показатели	Контроль	КВЕРТИН, 0,25 г/кг	КВЕРТИН, 2,5 г/кг	КВЕРТИН, 5,0 г/кг
Средний размер приплода	9,8 ± 0,39	10,0 ± 0,76	9,6 ± 0,50	9,7 ± 0,42
Пол: самцы	53,06	52,00	51,04	52,58
самки	46,94	48,00	48,96	47,42
Индекс жизнеспособности, %	100,0 ± 0,00	100,0 ± 0,00	100,0 ± 0,00	100,0 ± 0,00
Индекс выживаемости, %:				
4-е сут	98,75 ± 1,25	100,0 ± 0,00	100,0 ± 0,00	100,0 ± 0,00
7-е сут	98,75 ± 1,25	100,0 ± 0,00	98,75 ± 1,25	100,0 ± 0,00
14-е сут	97,50 ± 1,67	97,50 ± 1,67	96,25 ± 2,67	98,75 ± 1,25
21-е сут	96,25 ± 1,91	96,25 ± 1,91	96,25 ± 1,91	97,50 ± 1,67
Динамика средней массы тела, г:				
4-е сут	7,01 ± 0,25	7,06 ± 0,21	7,14 ± 0,18	7,61 ± 0,27
7-е сут	10,53±0,39 ¹	10,43±0,38 ¹	11,09±0,48 ¹	11,38±0,34 ¹
14-е сут	16,18±0,29 ¹	17,06±0,62 ¹	17,58±0,52 ¹	18,46±0,49 ¹
21-е сут	33,42±0,87 ¹	34,24±1,08 ¹	34,40±1,19 ¹	34,59±0,76 ¹
Отлипание ушной раковины, сут	3,9 ± 0,18	3,3 ± 0,26	3,7 ± 0,15	3,8 ± 0,13
Появление первичного волосяного покрова, сут	6,0± 0,26	5,7± 0,30	5,8± 0,29	6,0± 0,15
Прорезывание резцов, сут	10,7 ± 0,21	10,3 ± 0,40	10,8 ± 0,25	11,2 ± 0,13
Открытие глаз, сут	17,0 ± 0,21	16,4 ± 0,31	17,1 ± 0,28	17,4 ± 0,22
Опускание семенников, сут	26,3 ± 0,26	26,1 ± 0,38	26,0 ± 0,30	26,3 ± 0,26
Раскрытие вагины, сут	34,0 ± 0,47	34,2 ± 0,70	34,3 ± 0,60	34,8 ± 0,53

Примечание: 1 – p≤0,05 относительно исходных данных

Таблица 7.

Показатели скорости созревания сенсорно-двигательных рефлексов у потомства при изучении влияния препарата КВЕРТИН, таблетки на репродуктивную функцию крыс-самок

Показатели, сут	Контроль	КВЕРТИН, 0,25 г/кг	КВЕРТИН, 2,5 г/кг	КВЕРТИН, 5,0 г/кг
Переворачивание на плоскости	3,0 ± 0,26	3,4 ± 0,40	2,4 ± 0,16	2,8 ± 0,20
Отрицательный геотаксис	8,6 ± 0,54	9,6 ± 0,62	9,90 ± 0,35	9,6 ± 0,43
Уклонение обрыва	7,6 ± 0,31	7,3 ± 0,33	8,0 ± 0,21	8,3 ± 0,33
Избегание обрыва (вызванное визуальным стимулом)	17,0 ± 0,21	16,4 ± 0,31	17,2 ± 0,33	17,4 ± 0,22
Мышечная сила	16,2 ± 0,33	16,4 ± 0,43	16,3 ± 0,37	16,3 ± 0,30
Переворачивание в свободном падении	18,0 ± 0,21	17,4 ± 0,22	17,7 ± 0,21	17,6 ± 0,22

Анализ поведенческой активности на 45-е сутки постнатального развития потомства не выявил достоверного снижения по сравнению с контролем показателей времени выхода из центра (латентный период), числа посещаемых квадратов (двигательная активность), числа стоек (реакция оглядывания), числа умываний различного типа (груминг), числа актов дефекации и мочеиспускания (эмоциональность) (таблица 8.).

Таблица 8.

Показатели скорости созревания сенсорно-двигательных рефлексов у потомства при изучении влияния препарата КВЕРТИН, таблетки на репродуктивную функцию крыс-самок

Показатели	Контроль	КВЕРТИН, 0,25 г/кг	КВЕРТИН, 2,5 г/кг	КВЕРТИН, 5,0 г/кг
Самцы				
Выход из центра	2,30 ± 0,40	2,55 ± 0,44	2,50 ± 0,29	2,45 ± 0,43
Квадраты	32,90 ± 2,68	34,70 ± 2,05	33,20 ± 2,38	36,35 ± 3,03
Стойки	8,90 ± 0,85	10,75 ± 1,60	8,00 ± 1,06	9,60 ± 1,34
Умывания	0,85 ± 0,18	0,55 ± 0,23	0,65 ± 0,21	1,05 ± 0,22
Дефекации	1,60 ± 0,42	1,45 ± 0,56	1,95 ± 0,48	2,30 ± 0,49
Уринации	0,55 ± 0,15	0,50 ± 0,20	0,70 ± 0,19	0,25 ± 0,18
Самки				
Выход из центра	2,35 ± 0,32	2,60 ± 0,22	2,75 ± 0,34	2,65 ± 0,45
Квадраты	42,45 ± 2,60	45,30 ± 2,41	45,90 ± 2,37	45,30 ± 3,52
Стойки	10,00 ± 1,14	11,20 ± 1,68	10,25 ± 1,00	12,05 ± 1,23
Умывания	0,95 ± 0,20	0,70 ± 0,22	0,70 ± 0,19	1,00 ± 0,28
Дефекации	2,00 ± 0,42	1,80 ± 0,60	1,65 ± 0,33	1,50 ± 0,23
Уринации	0,40 ± 0,15	0,50 ± 0,18	0,50 ± 0,21	0,65 ± 0,20

Выводы

В результате проведенных исследований установлено, что пероральное введение препарата КВЕРТИН, таблетки в дозах 0,25 г/кг, 2,5 г/кг и 5,0 г/кг по лекарственной форме половозрелым крысам:

- не влияет на показатель фертильности половозрелых самцов и самок крыс;

- не оказывает влияния на показатели пред- и постимплантационной гибели эмбрионов;

- не влияет на показатели физического развития потомства первого поколения в постнатальном периоде;

- не оказывает негативного влияния на скорость созревания сенсорно-двигательных рефлексов, эмоционально-двигательного поведения и способности к тонкой координации движений потомства первого поколения.

Таким образом, полученные экспериментальные данные свидетельствуют об отсутствии влияния на репродуктивную функцию препарата КВЕРТИН, таблетки при введении половозрелым крысам и коррелируют с литературными данными [13].

Литература

1. Левицкий А.П., Скидан К.В., Скидан М.И. Применение кверцетина в стоматологии // Вісник стоматології. – 2010. – № 1. – С. 81-87.
2. Роговский В.С., Матюшин Н.Л., Шимановский Н.Л. Перспективы применения препаратов кверцетина для профилактики и лечения атеросклероза // Международный медицинский журнал. – 2011. – Т. 17, № 3. – С. 114-118.
3. Усенко В.Ф., Подпружников Ю.В., Безуглая Н.П. и др. Клиническое изучение фармакокинетических свойств кверцетина с углеводным комплексом при пероральном введении // Ліки України. – 2011. – № 5 (1). – С. 65-68.
4. Усенко В.Ф., Зупанець І.А., Безугла Н.П., Доброва В.Є., Шаламай А.С. Дослідження переносимості та безпеки нового оригінального препарату «Квертин» // Український медичний альманах / Луган. держ. мед. ун-т. – Луганськ, 1998 – 2011. – Т. 14, № 4 – С.208-209.
5. Леус Н. Ф. Биохимические механизмы антикатарактогенного действия препаратов с антиоксидантными свойствами / Н. Ф. Леус, С. Г. Коломийчук, Низар Будайя, А. В. Гиржева, Ю. А. Журавок // Офтальмол. журн. - 2013. - № 4. - С. 72-80.
6. Слесарчук В.Ю. Нейропротекторные свойства препаратов кверцетина. / В.Ю. Слесарчук. // Фармакологія та лікарська токсикологія. – 2014. - № 6 (41). – С. 11-18.
7. Хушматов Ш. С. Сравнительное изучение инотропной и антиаритмической активности флавоноидов — кверцетина, рутина и (+)-катехина. / Хушматов Ш. С., Махмудов Р. Р., Мавлянов С. М. // Рациональная фармакотерапия. – 2014. -№ 2 (31). – С. 24-28.
8. И.Н. Михейцева. Возможности и перспективы применения биофлавоноидов в лечении заболевания глаз. / Михейцева И.Н. // Офтальмологический журнал– 2015. - № 2. - С. 62-67.
9. Доклінічні дослідження лікарських засобів: методичні рекомендації; під ред. О. В. Стефанова. – Київ : Авіцена, 2001. – 528 с.
10. Кожем'якин Ю.М. Науково-практичні рекомендації з утримання лабораторних тварин та роботи з ними / Ю.М. Кожем'якин, О.С. Хромов, М.А. Філоненко, Г.А. Сайфетдінова – К. : Авіцена, 2002. – 156 с.
11. Резніков О.Г. Біоетична експертиза доклінічних та інших наукових досліджень, що виконуються на тваринах. Методичні рекомендації / О. Г. Резніков, А. І. Соловійов, Н. В. Добреля, О. В. Стефанов // Вісник фармакології та фармації. – 2006. – № 7. – С. 47–61.

12. Лапач С.Н., Чубенко А.В., Бабич П.Н. Статистические методы в биологических исследованиях с использованием Excel. – К.: Морион. – 2000. – 320 с.
13. Gras Notice For High-Purity Quercetin / Quercegen Pharma LLC. // - Toxicological Studies. - 2010. – No. 20. - P. 22-24. [Электронный ресурс] - URL: http://www.accessdata.fda.gov/scripts/fcn/gras_notices/grn341-1.pdf. - Загл. с экрана.

ИЗУЧЕНИЕ ТОКСИЧНОСТИ ПРЕПАРАТА ТАУКРАТ®, ТАБЛЕТКИС ИЗМЕНЕННЫМ СОСТАВОМ ВСПОМОГАТЕЛЬНЫХ ВЕЩЕСТВ

Никитина Н.С., Сомова Я.В., Деева Т.В., Леонтьева Т.Л., Котляр В.А.
Государственное Предприятие «Государственный Научный Центр
Лекарственных Средств», г. Харьков, Украина.

Отечественный фармацевтический рынок характеризуется в настоящее время высокой насыщенностью и большой долей дженериков. В этих условиях конкурентоспособность лекарственного препарата определяется не только его актуальностью, востребованностью, но и уровнем качества. Все параметры качества лекарственного средства в той или иной степени зависят от используемых вспомогательных веществ, поэтому их оптимальному подбору уделяется все большее внимание.

В разработке и совершенствовании производства современных твердых дозированных лекарственных форм ведущую роль играют высокомолекулярные соединения, позволяющие создавать лекарственные препараты с прогнозируемыми биофармацевтическими и технологическими параметрами. В отечественном фармацевтическом производстве все более широко начинает внедряться новое поколение высокомолекулярных вспомогательных веществ, выпускаемых зарубежными фирмами.

Широкий спектр новых синтетических полимеров, создающих условия для контролируемого высвобождения лекарственных веществ из лекарственной формы, позволяет создавать оптимальные условия для реализации активности лекарственных веществ различной химической структуры и направления действия [1, 2].

В настоящее время внимание широкого круга врачей привлекают фитотерапевтические средства, а также их различные комбинации, способные нормализовать нарушенные функции различных биологических систем организма: нервной, иммунной, гормональной, – корректировать изменения метаболизма, способствовать улучшению общего соматического состояния больных и увеличению их работоспособности [3].

На протяжении последних десятилетий отмечается увеличение спроса населения на средства растительного происхождения. По данным ВОЗ, около 80 % проживающих во всем мире людей пользуются, главным образом, традиционными лекарственными средствами растительного происхождения [4].

Среди средств растительного происхождения широкое применение в кардиологии нашли средства, обладающие кардиопротекторным эффектом.