

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

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.

Положительный гемодинамический и клинический эффект данных препаратов сочетается с их низкой токсичностью и протекторным действием не только в отношении миокарда, но и тканей других органов [5].

Одним из комплексных препаратов, созданных на основе растительного сырья и компонента с кардиопротекторным эффектом, является препарат Кратал, разработанный ГП «Государственный научный центр лекарственных средств» (Харьков). Производство препарата Кратала было освоено ПАО НПЦ «Борщаговский химико-фармацевтический завод» [5, 6].

Цель работы – экспериментальное изучение безвредности (острая, субхроническая токсичность и местнораздражающее действие) препарата ТАУКРАТ[®], таблетки с измененным составом вспомогательных веществ в сравнении с препаратом Кратал, таблетки производства ПАО НПЦ «Борщаговский ХФЗ».

Материалы и методы. Сравнительное изучение острой токсичности исследуемых препаратов было проведено в острых опытах на белых беспородных крысах обоего пола с исходной массой тела 165-255 г. Экспериментальные группы животных насчитывали по 5 самцов и 5 самок. Всего в эксперименте использовано 20 крыс.

Животные для проведения экспериментов были получены из питомника лабораторных животных ЧП «Дали-2001», г. Киев. В период карантина (2 недели) и во время эксперимента животные находились в виварии при температуре воздуха 18-20°C, влажности 50-60 %, естественном световом режиме «день-ночь», в стандартных клетках, на стандартном пищевом рационе в соответствии с Методическими рекомендациями [7] и «Научово-практичними рекомендаціями з утримання лабораторних тварин» [8]. 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» [9] и с соблюдением требований «Европейской конвенции о защите позвоночных животных, используемых для исследовательских и других научных целей» [7].

Объектом исследования служили образцы препарата Таукрат[®], таблетки, производства ПАО НПЦ «Борщаговский ХФЗ», содержащие вспомогательные вещества: целлюлоза микрокристаллическая (VIVAPUR[®] 101), натрия кроскармеллоза (VIVASOL[®]), кремния диоксид коллоидный безводный, магния стеарат.

В референтном препарате Кратал, таблетки использовали следующие вспомогательные вещества: крахмал картофельный, кремния диоксид коллоидный безводный, магния стеарат (разработка ГП «ГНЦЛС», освоенная ПАО НПЦ «Борщаговский химико-фармацевтический завод») [6].

Исследуемые препараты изучали при внутрижелудочном введении в дозе 10 г/кг по лекарственной форме.

Критериями суждения о токсичности сравниваемых препаратов служили клиническая картина интоксикации, выживаемость животных, динамика массы тела крыс (исходные данные, 3, 7, 14 суток). Оценку влияния препаратов на

функциональное состояние печени проводили в конце эксперимента по ряду биохимических показателей крови. Все биохимические исследования проведены при использовании диагностических наборов фирмы «Филисит Диагностика» (Украина). Содержание общего белка в крови определяли биуретовым методом, альбумин – по реакции с бромкрезоловым зеленым, показатель тимоловой пробы – по методу осадочных проб [10].

Наблюдение за животными проводили в течение 2-х недель.

На 14-е сутки после воздействия препаратов крыс подвергали эвтаназии методом шадящей декапитации. При вскрытии по Roe [11] была проведена макроскопическая оценка состояния внутренних органов и определена их относительная масса.

Исследования *субхронической токсичности* проведены на половозрелых нелинейных белых крысах обоего пола с исходной массой тела 235-250 г. Все животные были распределены на группы. Каждая экспериментальная группа насчитывала по 14 крыс (7 самцов и 7 самок). Всего в эксперименте использовано 70 крыс.

Исследуемые препараты исследовали при ежедневном внутрижелудочном введении в течение месяца. Дозы исследуемого и референтного препаратов составляли 0,2 г/кг и 2,5 г/кг по лекарственной форме (эффективная доза фармакологических исследований и 1/4 от максимальной дозы, изученной в остром эксперименте) на крысах). Препараты вводили в виде водной суспензии. Контрольной группе животных вводили воду в эквивалентном объеме.

Оценку токсического воздействия исследуемых образцов на организм экспериментальных животных проводили по следующим параметрам: клинические наблюдения, выживаемость животных, потребление пищи и воды, динамика массы тела, гематологические показатели, биохимические показатели крови и мочи, клинический анализ мочи, электрофизиологическая активность миокарда, функциональное состояние ЦНС. В конце эксперимента животных подвергали эвтаназии для проведения макроскопии и изучения морфоструктуры внутренних органов.

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

Регистрацию массы тела животных проводили в динамике: исходные данные, 1-я, 2-я, 3-я неделя и 1 месяц.

Оценку влияния препаратов на состояние ЦНС проводили у крыс методом «открытого поля» в конце эксперимента [13].

ЭКГ снимали через месяц во втором стандартном отведении (электрокардиограф ЭК1К-01). При расшифровке электрокардиограмм учитывали следующие показатели: R-R – длительность полного сердечного цикла; длительность интервала P-Q, характеризующую время распространения возбуждения по предсердиям; длительность желудочкового комплекса QRS и электрической систолы желудочков – интервала Q-T; вольтаж и направленность зубцов P и T, вольтаж зубца R [14].

В периферической крови определяли содержание гемоглобина, количество и морфологию эритроцитов, содержание лейкоцитов, тромбоцитов, подсчитывали процентное соотношение различных форм лейкоцитов (лейкоцитарную формулу). Кровь у крыс брали из вены хвоста в динамике: исходные данные, две недели и месяц. Гемоглобин определяли гемоглобинцианидным методом, подсчет эритроцитов, лейкоцитов, тромбоцитов и лейкоцитарной формулы проводили общепринятыми методами [15].

Оценку влияния исследуемых образцов на функциональное состояние печени и различные метаболические процессы проводили по ряду биохимических показателей крови с использованием диагностических наборов «Филисит Диагностика», Украина. Содержание общего белка в крови определяли биуретовым методом, показатель тимоловой пробы – по методу осадочных проб, содержание альбумина – по реакции с бромкрезоловым зеленым, активность аланинаминотрансферазы и аспартатаминотрансферазы (АлАТ и АсАТ) – по методу Райтмана-Френкеля, содержание глюкозы и холестерина в крови – ферментативным методом, содержание мочевины в крови – диацетилмонооксимным методом [10]. Исследуемые показатели определяли в конце опыта.

Для оценки влияния исследуемых образцов на функциональное состояние почек крыс определяли спонтанный суточный диурез, удельную плотность мочи. По диагностическим полоскам «PHAN» (фирма PLIVA-Lachema a.s.) определяли pH мочи (тест основан на изменении цвета смешанного кислотно-основного индикатора в диапазоне pH 5-9), белок мочи (тест основан на изменении цвета кислотно-основного индикатора под влиянием белков), содержание глюкозы в моче (тест основан на ферментативной реакции), содержание мочевины в моче – диацетилмонооксимным методом [15]. Перечисленные показатели определяли в конце эксперимента.

Полученные данные обрабатывали методом вариационной статистики. В данном отчете принят уровень значимости $p \leq 0,05$. Для получения статистических выводов при сравнении выборок относительных переменных, после того как однофакторный дисперсионный анализ (или критерий Крускала-Уоллиса для данных, не подчиняющихся нормальному закону распределения) выявлял различия между экспериментальными группами, применяли критерий Стьюдента для множественных сравнений или критерий Ньюмена-Кейлса [12].

Результаты исследования острой токсичности

В результате проведенных исследований установлено, что после введения исследуемого препарата крысы активно передвигались по клетке в течение 20 мин, затем фаза возбуждения сменилась фазой угнетения – животные были неподвижны и заторможены. У них отмечалась слабая реакция на тактильные и звуковые раздражители. Такое состояние наблюдалось в течение 1,0-1,5 ч. Затем животные начали передвигаться по клетке, умываться, пить воду, есть корм, в дальнейшем их состояние нормализовалось и не отличалось от состояния интактных животных. Состояние крыс, которым вводили

референтный препарат в эквивалентной дозе, по картине клинической интоксикации соответствовало изучаемому препарату.

Гибели животных всех экспериментальных групп, а также отклонений в их общем состоянии и поведении в течение периода наблюдений не отмечалось

Влияние исследуемых препаратов на динамику массы тела крыс представлено в таблице 1. Анализ полученных данных показал, что внутрижелудочное введение исследуемого и референтного препаратов крысам не оказывало токсического влияния на прирост массы тела: в течение эксперимента как самцы, так и самки всех экспериментальных групп имели статистически достоверное увеличение массы тела по сравнению с исходными данными.

Таблица 1

Масса тела крыс при изучении острой токсичности препаратов

| Препарат | Период наблюдения, сутки | Масса тела крыс, г | |
|----------------------|--------------------------|---------------------------|---------------------------|
| | | самцы | самки |
| Референтный препарат | 0 | 235,0 ± 2,24 | 187,0 ± 1,22 |
| | 3 | 248,0 ± 2,55 ¹ | 195,0 ± 1,58 ¹ |
| | 7 | 260,0 ± 1,58 ¹ | 210,0 ± 3,54 ¹ |
| | 14 | 278,0 ± 2,55 ¹ | 224,0 ± 3,32 ¹ |
| Исследуемый препарат | 0 | 236,0 ± 1,87 | 186,0 ± 1,87 |
| | 3 | 250,0 ± 4,74 ¹ | 196,0 ± 2,92 ¹ |
| | 7 | 261,0 ± 5,34 ¹ | 211,0 ± 1,87 ¹ |
| | 14 | 279,0 ± 4,30 ¹ | 224,0 ± 1,87 ¹ |

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

Результаты биохимических исследований показали, что воздействие сравниваемых препаратов в изучаемой дозе не влияет на содержание общего белка, альбумина и показатель тимоловой пробы в сыворотке крови животных всех экспериментальных групп. Достоверные различия между показателями животных, подвергавшихся воздействию сравниваемых препаратов, отсутствовали.

Патоморфологическое исследование крыс

Патоморфологическое исследование, проведенное через 14 дней после внутрижелудочного введения препаратов, включало в себя аутопсию, макроскопическое исследование внутренних органов крыс. После эвтаназии животные были тщательно обследованы на предмет видимых патологических признаков. По данным вскрытия отклонений от нормы выявлено не было. Шерсть блестящая, опрятная, лимфатические узлы не увеличены. Видимые слизистые оболочки блестящие, бледно-розовые, гладкие. Все макроскопически исследованные органы (сердце, легкие, тимус, печень, почки, надпочечники,

поджелудочная железа, селезенка, половые железы) имели обычные размеры, цвет и консистенцию.

Относительная масса внутренних органов крыс, получавших исследуемый и референтный препараты (табл. 2.), оставалась в пределах физиологической нормы [16].

На основании результатов изучения острой токсичности исследуемых препаратов следует, что сравниваемые препараты в изученной дозе: не вызывают гибели животных; не оказывают токсического влияния на общее состояние, поведение, потребление пищи и воды, массу тела крыс; не вызывают видимых изменений внутренних органов крыс; не влияют на абсолютную и относительную массу внутренних органов крыс.

По изученным параметрам острой токсичности исследуемый препарат соответствует референтному препарату.

Таблица 2.

Коэффициенты масс внутренних органов крыс при изучении острой токсичности препаратов

| Органы | Референтный препарат | Исследуемый препарат |
|--------------|----------------------|----------------------|
| Самцы | | |
| Сердце | 0,34 ± 0,01 | 0,33 ± 0,01 |
| Легкие | 0,72 ± 0,04 | 0,76 ± 0,06 |
| Печень | 3,27 ± 0,13 | 3,41 ± 0,14 |
| Селезенка | 0,39 ± 0,03 | 0,42 ± 0,02 |
| Надпочечники | 0,026 ± 0,002 | 0,028 ± 0,001 |
| Почка левая | 0,31 ± 0,02 | 0,30 ± 0,01 |
| Почка правая | 0,32 ± 0,02 | 0,31 ± 0,01 |
| Яичко левое | 0,53 ± 0,01 | 0,52 ± 0,06 |
| Яичко правое | 0,52 ± 0,02 | 0,52 ± 0,06 |
| Тимус | 0,14 ± 0,02 | 0,13 ± 0,02 |
| Самки | | |
| Сердце | 0,44 ± 0,03 | 0,43 ± 0,01 |
| Легкие | 0,78 ± 0,06 | 0,81 ± 0,04 |
| Печень | 3,72 ± 0,19 | 3,74 ± 0,22 |
| Селезенка | 0,46 ± 0,02 | 0,44 ± 0,04 |
| Надпочечники | 0,044 ± 0,004 | 0,044 ± 0,005 |
| Почка левая | 0,40 ± 0,03 | 0,38 ± 0,02 |
| Почка правая | 0,40 ± 0,03 | 0,38 ± 0,02 |
| Тимус | 0,15 ± 0,02 | 0,15 ± 0,02 |

Результаты исследования субхронической токсичности

В течение эксперимента признаков токсического влияния, исследуемого и референтного препаратов на общее состояние и поведение экспериментальных животных, не отмечалось. Потребление пищи и воды у животных опытных групп не имело отличий от таковых у интактных животных.

У животных всех экспериментальных групп отмечалась положительная статистически достоверная динамика прироста массы тела.

Результаты изучения функционального состояния центральной нервной системы крыс показали, что введение самцам крыс исследуемых препаратов вызывало статистически достоверное снижение двигательной активности, по сравнению с контрольной группой животных. Введение исследуемого и референтного препарата самкам не вызывало изменений показателей, характеризующих горизонтальную и вертикальную двигательную активность, а также эмоциональную реактивность крыс по сравнению с контрольной группой животных (табл. 3).

Таблица 3.
Показатели ЦНС крыс после субхронического воздействия препаратов

| Показатели | Контроль | Референтный препарат, 1 доза | Референтный препарат, 2 доза | Исследуемый препарат, 1 доза | Исследуемый препарат, 2 доза |
|------------------------------------|--------------|------------------------------|------------------------------|------------------------------|------------------------------|
| Самцы | | | | | |
| Количество: пересеченных квадратов | 32,57 ± 2,38 | 15,43 ± 2,08 ² | 15,00 ± 3,21 ² | 15,57 ± 2,82 ² | 15,29 ± 3,21 ² |
| Стоек умываний | 10,43 ± 1,81 | 4,57 ± 1,17 ² | 4,57 ± 0,84 ² | 5,29 ± 1,48 ² | 4,71 ± 0,99 ² |
| дефекаций | 0,86 ± 0,46 | 1,14 ± 0,34 | 1,00 ± 0,44 | 1,14 ± 0,63 | 0,86 ± 0,55 |
| Самки | | | | | |
| Количество: пересеченных квадратов | 53,14 ± 5,56 | 44,57 ± 3,09 | 43,29 ± 1,95 | 41,00 ± 1,63 | 40,43 ± 2,93 |
| Стоек умываний | 10,43 ± 1,91 | 10,86 ± 1,56 | 11,00 ± 2,39 | 9,43 ± 1,78 | 9,00 ± 1,35 |
| дефекаций | 0,43 ± 0,30 | 0,57 ± 0,20 | 0,43 ± 0,20 | 0,57 ± 0,30 | 0,86 ± 0,55 |
| дефекаций | 2,00 ± 0,62 | 1,86 ± 0,63 | 1,71 ± 0,57 | 1,86 ± 0,51 | 1,29 ± 0,42 |

Примечание: ² – p ≤ 0,05 относительно контроля

Показатели, характеризующие электрофизиологическую активность миокарда крыс – длительность интервалов PQ, QRS, QT и RR, а также высота зубцов P, R и T животных опытных групп, не имели статистически значимых изменений по сравнению с контрольной группой животных.

Данные, характеризующие периферическую кровь, свидетельствуют, что внутрижелудочное введение исследуемого и референтного препаратов в течение месяца не влияет на изучаемые гематологические показатели крови крыс: концентрация гемоглобина, количество эритроцитов, лейкоцитов и тромбоцитов не отличались от аналогичных показателей контрольной группы животных. Также не обнаружено отличий и при подсчете лейкоцитарной формулы крови крыс всех экспериментальных групп.

Результаты биохимических исследований показали, что внутрижелудочное введение исследуемых препаратов в течение месяца не влияет на тестируемые

параметры, характеризующие белковый обмен (содержание общего белка, концентрация альбумина, показатель тимоловой пробы), углеводный обмен (концентрация глюкозы), липидный обмен (концентрация холестерина), а также активность ферментов аланин- и аспаргатаминотрансферазы.

Сравниваемые препараты не изменяют основных показателей, характеризующих функциональное состояние почек крыс. Через месяц применения препаратов у животных всех экспериментальных групп суточный диурез, относительная плотность и рН мочи, содержание мочевины в крови и моче не отличались от аналогичных показателей контрольной группы животных.

Выведение крыс из эксперимента было проведено путем щадящей декапитации. Все животные были взвешены в день забоя, после этого – немедленно аутопсированы. Во время посмертного исследования были индивидуально определены массы внутренних органов: сердца, легких, печени, селезенки, почек, надпочечников, семенников и тимуса. В дальнейшем был произведен пересчет абсолютной массы внутренних органов и определены их весовые коэффициенты. Для микроскопического анализа отбирали образцы сердца, тимуса, печени, почек, надпочечников, поджелудочной железы, селезенки, желудка и тонкого кишечника.

Как следует из полученных результатов (табл. 4), коэффициенты массы внутренних органов опытных крыс не отличаются от контрольных показателей и не выходят за рамки физиологической нормы для данного вида животных [16].

Таблица 4.

Относительная масса внутренних органов крыс после воздействия препаратов

| Показа-тели | Контроль | Референтный препарат, 1 доза | Референтный препарат, 2 доза | Исследуемый препарат, 1 доза | Исследуемый препарат, 2 доза |
|---------------------|---------------|------------------------------|------------------------------|------------------------------|------------------------------|
| Самцы | | | | | |
| <i>Сердце</i> | 0,31 ± 0,01 | 0,31 ± 0,02 | 0,33 ± 0,02 | 0,34 ± 0,02 | 0,33 ± 0,04 |
| <i>Легкие</i> | 0,63 ± 0,04 | 0,64 ± 0,04 | 0,67 ± 0,06 | 0,66 ± 0,05 | 0,65 ± 0,05 |
| <i>Печень</i> | 2,35 ± 0,04 | 2,63 ± 0,16 | 2,86 ± 0,25 | 2,77 ± 0,18 | 2,64 ± 0,21 |
| <i>Селезенка</i> | 0,37 ± 0,04 | 0,33 ± 0,03 | 0,37 ± 0,07 | 0,40 ± 0,05 | 0,40 ± 0,03 |
| <i>Надпочечники</i> | 0,019 ± 0,001 | 0,018 ± 0,001 | 0,020 ± 0,000 | 0,021 ± 0,002 | 0,020 ± 0,002 |
| <i>Почка левая</i> | 0,30 ± 0,02 | 0,29 ± 0,01 | 0,32 ± 0,02 | 0,33 ± 0,02 | 0,31 ± 0,01 |
| <i>Почка правая</i> | 0,31 ± 0,02 | 0,30 ± 0,01 | 0,31 ± 0,02 | 0,33 ± 0,02 | 0,31 ± 0,02 |
| <i>Яичко левое</i> | 0,53 ± 0,02 | 0,49 ± 0,02 | 0,47 ± 0,02 | 0,51 ± 0,03 | 0,52 ± 0,02 |
| <i>Яичко правое</i> | 0,52 ± 0,02 | 0,49 ± 0,01 | 0,48 ± 0,02 | 0,51 ± 0,03 | 0,51 ± 0,03 |
| <i>Тимус</i> | 0,10 ± 0,00 | 0,10 ± 0,01 | 0,13 ± 0,02 | 0,11 ± 0,01 | 0,11 ± 0,03 |
| Самки | | | | | |

| | | | | | |
|---------------------|---------------|---------------|---------------|---------------|---------------|
| <i>Сердце</i> | 0,34 ± 0,01 | 0,35 ± 0,01 | 0,35 ± 0,01 | 0,34 ± 0,01 | 0,35 ± 0,01 |
| <i>Легкие</i> | 0,68 ± 0,09 | 0,71 ± 0,09 | 0,73 ± 0,02 | 0,65 ± 0,06 | 0,71 ± 0,05 |
| <i>Печень</i> | 2,78 ± 0,20 | 3,17 ± 0,10 | 2,88 ± 0,20 | 3,05 ± 0,14 | 2,98 ± 0,10 |
| <i>Селезенка</i> | 0,43 ± 0,05 | 0,43 ± 0,05 | 0,42 ± 0,01 | 0,53 ± 0,04 | 0,51 ± 0,06 |
| <i>Надпочечники</i> | 0,038 ± 0,004 | 0,040 ± 0,003 | 0,043 ± 0,002 | 0,039 ± 0,005 | 0,038 ± 0,003 |
| <i>Почка левая</i> | 0,31 ± 0,02 | 0,35 ± 0,02 | 0,35 ± 0,02 | 0,36 ± 0,02 | 0,35 ± 0,02 |
| <i>Почка правая</i> | 0,31 ± 0,01 | 0,33 ± 0,01 | 0,34 ± 0,02 | 0,35 ± 0,02 | 0,33 ± 0,02 |
| <i>Тимус</i> | 0,23 ± 0,05 | 0,20 ± 0,02 | 0,21 ± 0,02 | 0,18 ± 0,03 | 0,21 ± 0,02 |

Проведенные микроскопические исследования внутренних органов животных также не выявили кардиотоксического, нефротоксического и гепатотоксического действия сравниваемых препаратов на организм экспериментальных животных. Они не вызывают видимых сдвигов в морфофункциональном состоянии центрального (тимус) и периферического (селезенка) органов иммунной системы. Исследование надпочечников опытных групп не выявило признаков перестройки в различных участках коры надпочечников и связанные с этим изменения характера минералокортикоидного синтеза.

Оценка местнораздражающего действия исследуемых препаратов включала ежедневный макроскопический контроль состояния мест введения (ротовая полость), а также макроскопическое и гистологическое исследование тонкого кишечника и фундального отдела желудка после окончания эксперимента.

При ежедневном визуальном осмотре у животных всех экспериментальных групп не было выявлено никаких отклонений в поведении во время введения препаратов, никаких различимых глазом повреждений в ротовой полости и перианальной области, изменения характера фекальных масс.

Патоморфологическое исследование крыс

Посмертное *макроскопическое* исследование контрольных животных и животных всех опытных групп никаких визуализированных отклонений от нормы на всем протяжении желудочно-кишечного канала не обнаружило. Язык плотный, с умеренно выраженными сосочками, без налета, слизистая полости рта и пищевода бледно-розового цвета, блестящая, без признаков раздражения, нагноения. Слизистая вскрытого по большой кривизне (от пищевода до привратника) желудка имела умеренно выраженную складчатость, была блестящая, розоватого цвета, без гиперемии, изъязвлений, инъекций сосудов. Слизистая оболочка кишечника была блестящая, полупрозрачная, светло-розоватого цвета, слизистая прямой кишки на всем протяжении сохраняла хорошо выраженную продольную складчатость. Признаки раздражения и нарушения гемодинамики отсутствовали.

Микроскопически исследовали фундальный отдел желудка и тонкий кишечник.

Желудок. У животных всех экспериментальных групп эпителий, покрывающий слизистую фундальной части желудка, представлен немного варьирующими по величине цилиндрическими клетками, апикальная часть которых заполнена слизистым секретом. Желудочные ямочки умеренны по глубине, ямочный эпителий не изменен. Собственные железы желудка по длине нормальны, просвет железистой трубки несколько расширен в области шейки. Соотношение длины желез и глубины ямочек определяется как 4-5:1. Среди железистых клеток по численности доминируют париетальные, с умеренно оксифильной цитоплазмой. Для главных клеток характерна базофилия цитоплазмы и достаточно выраженная секреторная зона. Со стороны микроциркуляторного русла отклонений не выявлено.

Тонкий кишечник. У контрольных животных и животных после воздействия препарата слизистая характеризуется относительно небольшими кишечными ворсинками, на боковых поверхностях которых преобладают высокопризматические клетки, снабженные исчерченной каемкой. Ядра столбчатых клеток овальные, слабо варьирующие по размерам. Опытные животные не отличаются от контрольных по количеству бокаловидных клеток, которые наряду с каемчатыми располагаются на поверхности ворсинок и в основании крипт. Последние обычной длины, достаточно многочисленные, в их основании определяются панетовские клетки с ацидофильными гранулами. Фигуры митоза встречаются преимущественно в клетках средней части крипт. Строма инфильтрована клеточными элементами умеренно. На отдельных препаратах в поле зрения попадает такой участок тонкого кишечника, как 12-перстная кишка. Видно, что морфология и функциональная активность желез подслизистой не изменены.

На основании макроскопические характеристики слизистой ротовой полости, пищевода, морфологического статуса желудка и тонкого кишечника, а также микроскопического исследования фундального отдела желудка и тонкого кишечника признаков местнораздражающего действия после месячного воздействия исследуемых препаратов не выявлено.

Выводы

При изучении острой токсичности установлено, что препарат ТАУКРАТ[®], таблетки при внутрижелудочном введении крысам в дозе 10 г/кг по лекарственной форме не вызывает гибели экспериментальных животных и не влияет на их общее состояние и поведение. По клинической симптоматике интоксикации животных, исследованным параметрам и уровню острой токсичности препарат ТАУКРАТ[®], таблетки соответствует референтному препарату.

Установлено, что внутрижелудочное введение препарата ТАУКРАТ[®], таблетки и референтного препарата в дозах 0,2 г/кг и 2,5 г/кг по лекарственной форме (эффективная доза фармакологических исследований и 1/4 от максимальной дозы, изученной в остром эксперименте) не оказывает токсического влияния на общее состояние животных, поведение, потребление

пищи и воды, массу тела крыс, функциональные показатели ЦНС самок крыс, электрофизиологическую активность миокарда, показатели периферической крови, не вызывает патологических сдвигов основных биохимических показателей крови и мочи животных, характеризующих метаболические процессы в печени и почках.

На основании результатов патоморфологического исследования установлено, что исследуемый и референтный препараты не приводят к развитию визуализированных изменений внешнего вида, не оказывают влияния на относительную массу внутренних органов крыс и не вызывают морфофункциональных изменений в исследованных внутренних органах крыс.

Препарат ТАУКРАТ[®], таблетки и референтный препарат Кратал, таблетки не проявляют местнораздражающего действия.

Таким образом, полученные результаты сравнительного исследования безвредности позволяют заключить, что введение новых вспомогательных веществ в состав препарата ТАУКРАТ[®], таблетки производства ПАО НПЦ «Борщаговский химико-фармацевтический завод» по параметрам острой, субхронической токсичности, а также местнораздражающего действия не вызывает побочных явлений в организме экспериментальных животных.

Литература

1. Воскобойникова И.В. Современные вспомогательные вещества в производстве таблеток. использование высокомолекулярных соединений для совершенствования лекарственных форм и оптимизации технологического процесса. / И. В. Воскобойникова., С.Б. Авакян., Т.А. Сокольская., И.И. Тюляев., В.Л. Багирова., В.К. Колхир, Г.С. Сакович. // Химико-фармацевтический журнал. 2005. – Т. 2005. - № 1. – С. 22-28.
2. Тишков Т.М. Современные вспомогательные вещества. / Т.М. Тишков., А.В. Погребняк., Л.В. Погребняк. // Современные проблемы науки и образования. – 2015. – № 2 (часть 1). – С. 1-7. [Электронный ресурс]. – URL: <https://www.science-education.ru/ru/article/view?id=22742> - Загл. с экрана.
3. Сметанина Е.И. Фитотерапевтический подход к лечению вегетососудистой дистонии. / Е.И. Сметанина, Е.В. Юрченко // Провизор. – 2004. – № 11. – С. 9.
4. Асанова С. Р. Экспериментально-теоретическое обоснование создания и стандартизации лекарственных растительных препаратов с антиоксидантной активностью. Автореф. дис. ... канд. фарм. наук: 14.04.02 / Светлана Рашитовна Асанова. - Уфа, 2016. - 459 с. [Электронный ресурс]. – URL: <http://www.samsmu.ru/files/referats/2015/khasanova/dissertation.pdf>. - Загл. с экрана.
5. Электронный справочник лекарственных средств Компендиум. [Электронный ресурс]. – URL: <https://compendium.com.ua/info/155528/kratal/> - Загл. с экрана.
6. Бабушкина А.В. Комбинированный препарат Кратал в терапии сердечно-сосудистых заболеваний / А.В. Бабушкина // Український медичний часопис. – К.: МОПІОН – 2010. – № 4. – С. 60-66.
7. Доклінічні дослідження лікарських засобів: методичні рекомендації; під ред. О. В. Стефанова. – Київ : Авіцена, 2001. – 528 с.
8. 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.
9. 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.

10. Камышников В.С. Справочник по клинико-биохимической лабораторной диагностике. В 2 т. Т.1. – 2-е изд. – Мн.: Интерпрессервис, 2003. – 495 с.
11. Меркулов Г.А. Курс патологогистологической техники. – М.: Медицина, 1969. – 423 с.
12. Лапач С.Н., Чубенко А.В., Бабич П.Н. Статистические методы в биологических исследованиях с использованием Excel. – К.: Морион. – 2000. – 320 с.
13. Буреш Я., Бурешова О., Хьюстон Д. Методики и основные эксперименты по изучению мозга и поведения // Пер. с англ. – М.: Высшая школа, 1991. – С. 119-122.
14. Гален С.Вагнер. Практическая электрокардиография Мариотта. – СПб.: Невский Диалект; 2002. – 480 с.
15. Лабораторные методы исследования в клинике. Справочник / В.В.Меньшиков, Л.Н.Делекторская, Г.П.Золотницкая и др. / Под ред. В.В.Меньшикова. – М.: Медицина, 1987. – 386 с.
16. Проблема нормы в токсикологии. (Современные представления и методические подходы, основные параметры и константы) / И.М.Трахтенберг, Р.Е.Сова, В.О.Шефтель и др. // Под ред. проф. И.М.Трахтенберга. – М.: Медицина, 1991. – 204 с.

АСПЕКТЫ ЛЕЧЕНИЯ G. LAMBLIA У ДЕТЕЙ, БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКИМ ГЕПАТИТОМ В

Н.Ф. Нурматова, Ф.И. Иноятова

Ташкентская медицинская академия, г.Ташкент, Узбекистан

Республиканский специализированный научно-практический медицинский
центр Педиатрии МЗ РУз, г.Ташкент, Узбекистан

Несмотря на проведение вакцинации против гепатита В и достижения в области диагностики и лечения хронических вирусных гепатитов у детей, данная проблема остается актуальной для мирового и отечественного здравоохранения. По данным ВОЗ, ежегодно регистрируется до 2 миллионов смертей только от цирроза печени, обусловленного хроническим гепатитом В (ХГВ), что ставит данную патологию на 9 место в мировой структуре смертности [1,2,3,11]. Известно, что любая сопутствующая патология инфекционной и неинфекционной природы зачастую определяют неблагоприятное течение основного заболевания. Существенное влияние на течение ХГВ оказывают и паразитарные кишечные заболевания, среди которых наиболее значимой является лямблиозная инвазия, где пораженность детей достигает 40-60% [6,7,8]. В итоге формируется глобальная проблема микст инфекций вирусно-паразитарной этиологии с вытекающими отсюда нерешенными многими вопросами. Сложность проблемы обусловлена как небольшим количеством современных научных исследований в этом направлении, так и отсутствием разработанных терапевтических подходов в лечении. В условиях вирусно-паразитарной инфекции лечение лямблиоза усложняется резким снижением иммунной защиты, обусловленной патологическими процессами в печени, ограничением выбора антипротозойных препаратов в силу их гепатотоксичности, высокого уровня реинфицирования и, в отдельных случаях, приобретением штаммами возбудителей резистентности к лекарственным препаратам [4,5,9,10]. Вышеизложенное предопределило