

Г. В. Зайченко¹, М. О. Стахорська²

Дослідження токсикологічних властивостей ректального крему комбінованого складу для лікування проктологічної патології

¹Національний медичний університет імені О. О. Богомольця, м. Київ

²Національний фармацевтичний університет, м. Харків

Ключові слова: ректальний крем комбінованого складу, дилтіазем, лідокаїн, метилурацил, гостра та субхронічна токсичність

Необхідно зазначити, що вивчення токсикологічних характеристик нових лікарських засобів є обов'язковою складовою комплексу досліджень, які проводяться на доклінічному етапі [1].

Сучасні методи медикаментозного лікування хронічної анальної тріщини є достатньо ефективними та дозволяють мінімізувати необхідність хірургічного втручання, втім безпечність застосовуваних препаратів є такою самою важливою характеристикою, як і терапевтична ефективність. Відомо, що за проведення консервативної терапії хронічної анальної тріщини не всі пацієнти можуть пристосуватися до використання багатьох з рекомендованих препаратів і змушені переривати лікування через розвиток побічних ефектів, які значно знижують якість життя [2, 3]. Зазначене ще раз підкреслює той факт, що проблема оцінки токсикологічного профілю нових препаратів має першочергове значення.

Мета дослідження – вивчення токсикологічних властивостей ректального крему комбінованого складу (РККС) для лікування проктологічної патології.

Матеріали та методи. Досліджуваний засіб – РККС для лікування проктологічної патології був розроблений колективом співробітників НТК «Інститут монокристалів» НАН України під керівництвом доктора фармацевтичних наук, професора М. О. Ляпунова. Як активні компоненти РККС містить дилтіазем – 20 мг, лідокаїн – 30 мг і

метилурацил – 50 мг у перерахунку на 1 г крему.

Гостру токсичність РККС було вивчено на трьох видах тварин: миші білі безпородні масою 23,50–25,0 г; щури лінії Вістар масою 250,0–265,0 г; кролі (самці) породи Шиншила масою 2,29–2,45 кг. Токсичність досліджуваного засобу оцінювали за ректального введення мишам, щурам і кролям, яке здійснювали за допомогою ін'єкційного шприца з тупим поліетиленовим наконечником. У разі ректального введення РККС враховували максимально допустимий об'єм для означеного шляху введення: мишам – 0,5 мл; щурам – 1,0 мл; кролям – 5,0–10,0 мл. Виходячи з цього, шляхом триразового зважування максимально допустимого об'єму для одноразового введення були визначені наступні дози: для мишей – 10,0 г/кг; щурів – 5,0 г/кг і кролів 2,0 г/кг. Спостереження за тваринами проводили протягом 2 тижнів. Критеріями оцінки токсичності препарату були клінічна картина інтоксикації, виживаність тварин, споживання їжі та води, а також динаміка маси тіла тварин (вихідні дані та на 3, 7, 14 добу). Оцінку впливу РККС на функціональний стан печінки щурів проводили в кінці експерименту за біохімічними показниками крові.

Дослідження субхронічної токсичності були проведені на щурах обох статей лінії Вістар масою 250–275 г [1]. Субхронічну токсичність РККС оцінювали за умов його введення один раз на день протягом 1 міс. у дозах: 0,1; 0,3 та 1,0 г/кг за лікарською формою (терапевтична доза з урахуванням коефіцієнта видової чутливості та дози, що в 3 і 10 разів її перевищують) [4, 5]. Контролем були інтактні щури.

Оцінку субхронічного токсичного впливу РККС на організм щурів проводили за такими параметрами: клінічною картиною; виживаністю тварин, динамікою зміни їхньої маси тіла та споживанням їжі та води; біохімічними показниками крові; електрофізіологічною активністю міокарда, функціональним станом центральної нервової системи (ЦНС).

Спостереження за тваринами проводили щодня протягом усього експерименту, реєструючи зміни в їхньому загальному стані, поведінці, споживанні їжі та води. Масу тварин визначали в динаміці: вихідні дані, 1, 2, 3 тижні та 1 місяць. Оцінку впливу РККС за субхронічного введення на стан ЦНС щурів проводили наприкінці експерименту методом «відкритого поля» [6]. Електрокардіограму (ЕКГ) у тварин знімали в другому стандартному відведенні (електрокардіограф ЭК1К-01). За розшифровки ЕКГ враховували показники: інтервал R-R – тривалість повного серцевого циклу, інтервал P-Q, що характеризує час поширення збудження по передсерддям, тривалість шлуночкового комплексу QRS та електричної систоли шлуночків – інтервалу Q-T, вольтаж і спрямованість зубців P і T, вольтаж зубця R [7].

Оцінку впливу РККС за субхронічного введення на функціональний стан печінки та окремі метаболічні процеси проводили за біохімічними показниками в сироватці крові. Усі біохімічні дослідження за вивчення гострої та субхронічної токсичності проведені з використанням діагностичних наборів фірми «Філісіт Діагностика» (Україна). Уміст загального білка в сироватці крові визначали біуретовим методом, показник тимолової проби – за методом осадових проб, вміст альбуміну – за реакцією з бромкрезоловим зеленим, активність аланін- та аспартатамінотрансферази (АлАТ і АсАТ) – за методом Райтмана-Френкеля. Уміст загального холестерину та глюкози в сироватці крові визначали ферментативними методами, сечовини в сироватці крові – діацетилмонооксимним методом [8]. Досліджувані показники як у разі

дослідження гострої, так і субхронічної токсичності визначали наприкінці експерименту.

Дослідження проводили в ЦНДЛ Національного фармацевтичного університету, що сертифікована Державним експертним центром МОЗ України (посвідчення від 08.12. 2015 № 058/15, чинне до 07.12. 2019). Кролі (самці) були отримані з розплідника лабораторних тварин ФОП Нечепоренко Д. А. (м. Харків). Під час експерименту тварини знаходилися у віварії ЦНДЛ НФаУ за температури повітря 20–22 °С, природного світлового режиму «день-ніч», у стандартних клітках, на стандартному харчовому раціоні. Усі маніпуляції з тваринами проводили відповідно до вимог GLP, рекомендацій ДЕЦ МОЗ України [1], Національних «Загальних етичних принципів експериментів на тваринах (Україна, 2001), Законом України від 21 лютого 2006 року № 3447-IV зі змінами «Про захист тварин від жорсткого поводження», ухвалою першого національного конгресу з біоетики (Київ, 2007 р.) та Європейської конвенції про захист хребетних тварин, які використовуються для експериментальних та інших наукових цілей» [9].

Евтаназію кролів і щурів проводили під тіопенталовим наркозом шляхом введення 2 мл 10 % водного розчину тіопенталу натрію в крайову вену вуха та внутрішньоочеревинно відповідно [1]. Евтаназію мишей проводили шляхом дислокації хребців шийного відділу [1].

Усі отримані дані обробляли методом варіаційної статистики з прийнятим рівнем значущості $p < 0,05$. Обчислення статистичної значущості в разі номінальних перемінних проводили за допомогою точного методу Фішера. Для отримання статистичних висновків у разі порівняння вибірок відносних перемінних після того, як однофакторний дисперсійний аналіз (або критерій Крускала-Уолліса для даних, які не підлягають нормальному закону розподілу) виявляв відмінності між експериментальними групами, застосовували критерій Стюдента для множинних порівнянь (або критерій Манна-Вітні) [10].

Результати та їх обговорення. У результаті дослідження гострої токсичності РККС встановлено, що після одноразового введення досліджуваного засобу мишам у дозі 10,0 г/кг проявів інтоксикації відзначено не було: тварини активно пересувалися по клітці, умивалися. Реакція на звукові та тактильні подразники була в нормі. У подальший період спостереження до кінця експерименту стан і поведінка мишей, споживання ними їжі та води не відрізнялися від інтактних тварин. Загибель тварин протягом експерименту не спостерігалася (табл. 1, 2).

Після одноразового застосування РККС щурам у дозі 5,0 г/кг і за вивчення його субхронічної токсичності в трьох дозах (0,1; 0,3; 1,0 г/кг) проявів інтоксикації не відзначено: характер рухів тварин був звичайний, дихання, реакція на звукові та тактильні подразники була в нормі. У подальший період спостереження до кінця експерименту зовнішній вигляд, стан і пове-

дінка щурів, споживання ними їжі та води не відрізнялися від інтактних тварин. Шерсть і шкіра в області ануса – чиста, без ознак подразнення. Загибель тварин протягом експерименту не спостерігалася (табл. 1–3).

Після введення препарату кролям у дозі 2,0 г/кг ознак інтоксикації не спостерігали: тварини нормально пересувалися, пили воду та приймали їжу. У місцях введення препарату ознак подразнення не відзначено. Протягом експерименту загибель тварин не спостерігалася. Стан шкірного покриву та шерсті, слизових оболонок, споживання їжі та води, поведінка тварин відповідали нормі (табл. 1, 2).

Результати біохімічних досліджень (табл. 4), проведених за дослідження гострої токсичності РККС у дозі, що вивчалася, показали, що досліджуваний засіб не впливає на вміст загального білка, альбуміну та показник тимолової проби в сироватці крові щурів. Тобто, ці показники не відрізнялися від вихідних даних (табл. 4).

Таблиця 1

Параметри гострої токсичності ректального крему комбінованого складу

Вид тварин	Шлях введення	Доза, г/кг	Кількість тварин	Летальність, %
Миші	Ректально	10,0	10	0
Щури	Ректально	5,0	10	0
Кролі	Ректально	2,0	4	0

Таблиця 2

Динаміка маси тіла мишей, щурів і кролів за одноразового введення ректального крему комбінованого складу

Вид тварин	Шлях введення	Період спостереження, доба	Маса тварин, г	
			самці	самки
Миші	Ректально	0	24,20 ± 0,27	24,20 ± 0,26
		3	25,10 ± 0,21*	25,10 ± 0,39
		7	26,70 ± 0,26*	26,10 ± 0,35*
		14	28,40 ± 0,46*	27,40 ± 0,36*
Щури	Ректально	0	258,0 ± 3,39	256,0 ± 3,67
		3	283,0 ± 3,74*	255,0 ± 2,74
		7	294,0 ± 6,0	258,0 ± 2,55
		14	310,0 ± 2,74*	259,0 ± 2,92
Кролі	Ректально	0	2363,8 ± 33,0	
		3	2525,0 ± 159,40	
		7	2582,50 ± 158,03	
		14	2705,0 ± 164,54	

Примітка. Тут і в табл. 3:*відхилення достовірно порівняно з вихідними даними, $p < 0,05$.

Маса тіла щурів за субхронічного введення ректального крему комбінованого складу, г ($M \pm m$)

Період спостереження	Контроль	Ректальний крем комбінованого складу, 0,1 г/кг	Ректальний крем комбінованого складу, 0,3 г/кг	Ректальний крем комбінованого складу, 1,0 г/кг
<i>Самці</i>				
Вихідні дані	255,0 \pm 2,36	255,50 \pm 2,17	256,50 \pm 1,83	256,0 \pm 2,21
1 тиждень	271,0 \pm 2,08*	270,0 \pm 4,08*	269,50 \pm 2,52*	269,0 \pm 1,45*
2 тиждень	285,0 \pm 2,69*	283,50 \pm 4,22*	280,50 \pm 3,11*	281,50 \pm 1,98*
3 тиждень	296,50 \pm 2,59*	297,50 \pm 4,17*	295,50 \pm 4,91*	295,50 \pm 1,89*
1 місяць	311,50 \pm 2,11*	311,0 \pm 4,0*	310,50 \pm 4,50*	310,0 \pm 2,36*
<i>Самки</i>				
Вихідні дані	225,0 \pm 1,49	225,0 \pm 1,49	224,5 \pm 1,57	224,50 \pm 1,17
1 тиждень	230,50 \pm 1,38*	229,50 \pm 1,17*	229,0 \pm 2,33	228,0 \pm 1,33
2 тиждень	236,50 \pm 1,67*	236,0 \pm 1,0*	235,0 \pm 2,11*	234,0 \pm 1,80*
3 тиждень	242,50 \pm 1,54*	242,0 \pm 1,33*	241,5 \pm 1,50*	238,50 \pm 2,36*
1 місяць	248,0 \pm 1,53*	248,50 \pm 1,30*	248,5 \pm 1,50*	246,50 \pm 2,11*

Таблиця 4

Біохімічні показники сироватки крові щурів за одноразового введення ректального крему комбінованого складу ($M \pm m$)

Показник	Вихідні дані		Через 14 діб	
	самці	самки	самці	самки
Загальний білок, г/л	78,34 \pm 1,10	82,27 \pm 1,59	75,23 \pm 2,17	83,24 \pm 1,68
Альбумін, г/л	33,72 \pm 1,83	42,02 \pm 1,10	31,33 \pm 0,74	41,15 \pm 1,33
Тимолова проба, од.	1,15 \pm 0,07	1,53 \pm 0,18	1,90 \pm 0,30	1,74 \pm 0,31

Дослідження субхронічної токсичності РККС за даними, наведеними в таблиці 5, показало, що тривале застосування РККС у досліджуваних дозах щурам обох статей не призводить до змін основних біохімічних показників сироватки крові щурів. Встановлено, що всі параметри, які вивчалися: уміст загального білка, альбуміну, показник тимолової проби, активність АЛАТ і АсАТ, а також концентрація глюкози, холестеролу та сечовини в сироватці крові щурів усіх експериментальних груп відповідали показникам норми (табл. 5) [11].

Вивчення функціонального стану ЦНС щурів, які отримували РККС, свідчить, що введення досліджуваного засобу в субхронічному режимі не чинить токсичного впливу на горизонтальну та вертикальну рухову активність, а також емоційну реактивність експериментальних тварин порівняно з інтактними щурами (табл. 6).

Дані, що характеризують електрофізіологічну активність міокарда щурів, наведено в таблиці 7.

Результати дослідження субхронічної токсичності свідчать, що введення РККС у досліджуваних дозах не викликає патологічних змін: тривалість інтервалів PQ, QRS, QT і RR, висота зубців P, R і T у дослідних групах не відрізняються від аналогічних показників контрольної групи. Окремі відхилення знаходяться в межах фізіологічної норми [11].

Таким чином, дані, що були отримані в ході проведеного дослідження, свідчать про відсутність загальнотоксичної дії за умов ректального введення РККС навіть у максимально високих дозах, що обґрунтовує доцільність подальшого вивчення фармакологічних властивостей і терапевтичної ефективності досліджуваного препарату.

Таблиця 5

Біохімічні показники сироватки крові щурів за субхронічного введення ректального крему комбінованого складу ($M \pm m$)

Показник	Контроль	Ректальний крем комбінованого складу, 0,1 г/кг	Ректальний крем комбінованого складу, 0,3 г/кг	Ректальний крем комбінованого складу, 1,0 г/кг
<i>Самці</i>				
Загальний білок, г/л	81,97 \pm 0,88	84,56 \pm 1,44	80,71 \pm 2,31	81,67 \pm 4,64
Альбумін, г/л	36,39 \pm 0,79	37,45 \pm 0,86	36,87 \pm 1,29	35,40 \pm 1,11
Тимолова проба, од.	1,28 \pm 0,33	1,56 \pm 0,29	0,70 \pm 0,21	1,27 \pm 0,20
АлАТ, мккат/л	0,48 \pm 0,02	0,52 \pm 0,04	0,57 \pm 0,08	0,47 \pm 0,04
АсАТ, мккат/л	0,85 \pm 0,04	0,87 \pm 0,03	0,88 \pm 0,04	0,88 \pm 0,03
Глюкоза, ммоль/л	5,96 \pm 0,23	5,95 \pm 0,12	5,96 \pm 0,34	5,90 \pm 0,42
Холестерол, ммоль/л	1,62 \pm 0,12	1,67 \pm 0,15	1,55 \pm 0,26	1,45 \pm 0,14
<i>Самки</i>				
Загальний білок, г/л	77,23 \pm 1,93	79,49 \pm 0,38	78,15 \pm 1,64	79,55 \pm 2,47
Альбумін, г/л	39,08 \pm 2,19	39,62 \pm 2,38	44,81 \pm 1,91	42,34 \pm 2,75
Тимолова проба, од.	1,69 \pm 0,33	1,26 \pm 0,22	1,87 \pm 0,36	1,91 \pm 0,09
АлАТ, мккат/л	0,35 \pm 0,03	0,27 \pm 0,03	0,35 \pm 0,06	0,39 \pm 0,05
АсАТ, мккат/л	0,76 \pm 0,03	0,75 \pm 0,04	0,77 \pm 0,06	0,66 \pm 0,11
Глюкоза, ммоль/л	5,53 \pm 0,18	5,88 \pm 0,14	5,95 \pm 0,46	5,93 \pm 0,19
Холестерол, ммоль/л	1,96 \pm 0,42	2,07 \pm 0,29	1,98 \pm 0,48	1,98 \pm 0,44

Таблиця 6

Показники функціонального стану центральної нервової системи за субхронічного введення щурам ректального крему комбінованого складу ($M \pm m$)

Показник	Контроль	Ректальний крем комбінованого складу, 0,1 г/кг	Ректальний крем комбінованого складу, 0,3 г/кг	Ректальний крем комбінованого складу, 1,0 г/кг
<i>Самці</i>				
Кількість: перетнутих квадратів	17,40 \pm 3,07	19,70 \pm 1,76	17,60 \pm 2,91	17,20 \pm 2,41
стійок	2,80 \pm 0,55	3,80 \pm 0,81	3,70 \pm 0,79	3,20 \pm 0,88
умивань	0,60 \pm 0,22	0,40 \pm 0,16	0,30 \pm 0,15	0,50 \pm 0,27
дефекацій	2,40 \pm 0,76	2,70 \pm 0,50	2,30 \pm 0,50	2,20 \pm 0,61
<i>Самки</i>				
Кількість: перетнутих квадратів	33,30 \pm 3,01	37,70 \pm 3,86	33,90 \pm 5,18	32,20 \pm 4,10
стійок	11,70 \pm 1,26	12,20 \pm 1,70	10,0 \pm 1,97	11,86 \pm 2,40
умивань	1,40 \pm 0,43	0,90 \pm 0,35	1,50 \pm 0,48	1,10 \pm 0,28
дефекацій	2,60 \pm 0,91	2,80 \pm 0,98	2,20 \pm 0,61	2,10 \pm 0,50

**Показники електрокардіограми щурів за субхронічного введення
ректального крему комбінованого складу ($M \pm m$)**

Показник	Контроль	Ректальний крем комбінованого складу, 0,1 г/кг	Ректальний крем комбінованого складу, 0,3 г/кг	Ректальний крем комбінованого складу, 1,0 г/кг
<i>Самці</i>				
Тривалість інтервалів, с: PQ	0,034 \pm 0,002	0,034 \pm 0,002	0,038 \pm 0,002	0,034 \pm 0,002
QRS	0,020 \pm 0	0,024 \pm 0,002	0,022 \pm 0,002	0,024 \pm 0,002
QT	0,070 \pm 0	0,068 \pm 0,004	0,072 \pm 0,004	0,072 \pm 0,002
RR	0,120 \pm 0	0,120 \pm 0,003	0,122 \pm 0,004	0,122 \pm 0,002
Висота зубців, mV: P	0,070 \pm 0,012	0,080 \pm 0,012	0,090 \pm 0,010	0,10 \pm 0
R	0,270 \pm 0,034	0,220 \pm 0,025	0,290 \pm 0,019	0,310 \pm 0,029
T	0,130 \pm 0,012	0,130 \pm 0,012	0,130 \pm 0,012	0,150 \pm 0,018
<i>Самки</i>				
Тривалість інтервалів, с: PQ	0,032 \pm 0,002	0,032 \pm 0,002	0,036 \pm 0,002	0,032 \pm 0,002
QRS	0,028 \pm 0,002	0,026 \pm 0,002	0,026 \pm 0,002	0,028 \pm 0,002
QT	0,072 \pm 0,002	0,070 \pm 0,003	0,070 \pm 0,003	0,062 \pm 0,002*
RR	0,120 \pm 0	0,122 \pm 0,004	0,120 \pm 0,003	0,112 \pm 0,002*
Висота зубців, mV: P	0,10 \pm 0	0,090 \pm 0,010	0,090 \pm 0,019	0,10 \pm 0
R	0,390 \pm 0,051	0,330 \pm 0,051	0,360 \pm 0,019	0,350 \pm 0,089
T	0,150 \pm 0,022	0,120 \pm 0,012	0,120 \pm 0,020	0,130 \pm 0,012

Примітка. *Відхилення достовірно порівняно з контролем, $p < 0,05$.

Висновки

1. Результати досліджень, що були проведени на трьох видах тварин (мишах, щурах і кролях), свідчать, що РККС за ректального введення у максимально допустимому об'ємі не викликає загибель тварин; не чинить негативного впливу на їхній загальний стан, поведінку, споживання їжі та води, динаміку маси тіла, не впливає на вміст загального білка, альбуміну

та показник тимолової проби в сироватці крові щурів.

2. За вивчення субхронічної токсичності РККС на щурах у дозах 0,1; 0,3 і 1,0 г/кг (1 міс.) встановлено, що він не викликав загибель експериментальних тварин, не впливав на їхній загальний стан, динаміку маси тіла, не чинив токсичного впливу на функцію печінки, серцево-судинної та центральної нервової систем.

1. Доклінічні дослідження лікарських засобів: методичні рекомендації; за ред. чл.-кор. АМН України О. В. Стефанова. – Київ : ВД «Авіцена», 2001. – С. 74–97.
2. Schlichtemeier S. Anal fissure / S. Schlichtemeier, A. Engel // Aust Prescr. – 2016. – V. 1, № 39. – P. 14–17.
3. Conservative and surgical treatment of chronic anal fissure: prospective longer term results / P. Sileri, V. M. Stolfi, L. Franceschilli et al. // J Gastrointest Surg. – 2010. – V. 5, № 14. – P. 773–780.
4. Вивчення лікувальної дії ректального крему комбінованого складу на моделі гострої анальної тріщини / Г. В. Зайченко, М. О. Стахорська, О. Я. Міщенко, О. В. Файзуллін. // Фармакологія 2017 – крок у майбутнє: тези доповідей V Національного з'їзду фармакологів України, м. Запоріжжя, 18–20 жовтня 2017 р. – 2017. – С. 46–47.

5. Рыболовлев Ю. Р. Дозирование веществ для млекопитающих по константам биологической активности / Ю. Р. Рыболовлев, Р. С. Рыболовлев // Доклады АН СССР. – 1979. – Т. 247, № 6. – С. 1513–1516.
6. Буреш Я. Методики и основные эксперименты по изучению мозга и поведения / Я. Буреш, О. Бурешова, Д. Хьюстон. – Москва : Высшая школа, 1991. – С. 119–122.
7. Гален С. Вагнер. Практическая электрокардиография Мариотта / Гален С. Вагнер. – Санкт-Петербург : Невский Диалект, 2002. – 480 с.
8. Камышников В. С. Клинико-биохимическая лабораторная диагностика. Справочник: в 2 т. – 2-е изд. / В. С. Камышников. – Минск : Интерпрессервис, 2003. – 495 с. (т. 1), 423 с. (т. 2).
9. European convention for the protection of vertebrate animals used for experimental and other scientific purpose: Council of Europe. – Strasbourg, 1986. – 52 p.
10. Лапач С. Н. Статистические методы в биологических исследованиях с использованием Excel / С. Н. Лапач, А. В. Чубенко, П. Н. Бабич. – Киев : Морион, 2000. – 320 с.
11. Проблема нормы в токсикологии (современные представления и методические подходы, основные параметры и константы); под ред. проф. И. М. Трахтенберга / И. М. Трахтенберг [и др.]. – Москва : Медицина, 1991. – 204 с.

Г. В. Зайченко, М. О. Стахорська

Дослідження токсикологічних властивостей ректального крему комбінованого складу для лікування проктологічної патології

Мета дослідження – вивчення токсикологічних властивостей ректального крему комбінованого складу (РККС) для лікування проктологічної патології.

Досліджуваній препарат – РККС для лікування проктологічної патології містить як активні компоненти дилтіазем, лідокаїн і метилурацил. Гостру токсичність РККС вивчали за ректального введення в максимально допустимому об'ємі для зазначеного шляху введення на мишах, щурах і кролях. Дослідження субхронічної токсичності РККС проводили на щурах обох статей за умов його введення один раз на день протягом 1 міс. у таких дозах: 0,1; 0,3 та 1,0 г/кг за лікарською формою.

Оцінку гострого та субхронічного токсичного впливу РККС проводили за виразністю клінічної картини інтоксикації, виживаністю тварин, споживанням їжі та води; біохімічними показниками функції печінки; а також електрофізіологічною активністю міокарда та функціональним станом ЦНС на тлі субхронічного введення.

Встановлено, що за одноразового ректального введення РККС не викликає загибель тварин; не чинить токсичного впливу на загальний стан мишей, щурів і кролів, поведінку, споживання їжі та води, динаміку маси тіла; не впливає на вміст загального білка, альбуміну та показник тимолової проби в сироватці крові щурів. За субхронічного застосування щурам РККС не викликав їхню загибель, не впливав на загальний стан щурів, динаміку маси тіла, не чинив токсичного впливу на функцію печінки, серцево-судинної системи та центральної нервової системи.

Таким чином, отримані результати обґрунтовують доцільність подальшого вивчення фармакологічних властивостей і терапевтичної ефективності РККС.

Ключові слова: ректальний крем комбінованого складу, дилтіазем, лідокаїн, метилурацил, гостра та субхронічна токсичність

Г. В. Зайченко, М. А. Стахорская

Исследование токсикологических свойств ректального крема комбинированного состава для лечения проктологической патологии

Цель исследования – изучение токсикологических свойств ректального крема комбинированного состава (РККС) для лечения проктологической патологии.

Исследуемый препарат – РККС для лечения проктологической патологии содержит в качестве активных компонентов дилтиазем, лидокаин и метилурацил. Острую токсичность РККС изучали при ректальном введении в максимально допустимом объеме для указанного пути введения на мышах, крысах и кроликах. Исследование субхронической токсичности РККС проводили на крысах обоего пола при его введении один раз в день в течение 1 мес. в следующих дозах: 0,1; 0,3 и 1,0 г/кг лекарственной формы.

Оценку острого и субхронического токсического воздействия РККС проводили по выраженности клинической картины интоксикации, выживаемости животных, потреблению пищи и воды; биохимическим показателям функции печени, а также по электрофизиологической активности миокарда и функциональному состоянию центральной нервной системы на фоне субхронического введения.

Установлено, что при однократном ректальном введении РККС не вызывает гибели животных; не оказывает токсического воздействия на общее состояние мышей, крыс и кроликов, поведение, потребление пищи и воды, динамику массы тела, не влияет на содержание общего белка, альбумина и показатель тимоловой пробы в сыворотке крови крыс. При субхроническом применении у крыс РККС не вызывает их гибель, не влияет на общее состояние, динамику массы тела, не оказывает

токсического влияния на функцию печени, сердечно-сосудистой системы и центральной нервной системы.

Таким образом, полученные результаты обосновывают целесообразность дальнейшего изучения фармакологических свойств и терапевтической эффективности РККС.

Ключевые слова: ректальный крем комбинированного состава, дилтиазем, лидокаин, метилурацил, острая и субхроническая токсичность

G. V. Zaichenko, M. O. Stakhorska

Research of the toxicological properties of the rectal cream of the combined composition for the treatment of proctologic pathology

The aim of the study was to evaluate the toxicological properties of the rectal cream of the combined composition for the treatment of proctologic pathology.

The study drug – a rectal cream of the combined composition (RCC) for the treatment of proctologic pathology, that contains as active components diltiazem, lidocaine and methyluracil. Acute toxicity of the RCC was studied by rectal administration at the maximum allowable volume for the indicated route of administration on mice, rats and rabbits. Studies of subchronic toxicity of the RCC were performed on rats of both sexes when administered once daily for one month in the following doses: 0,1; 0,3 and 1,0 g/kg of dosage form.

The assessment of acute and subchronic toxicity of the RCC was performed based on the severity of the clinical picture of intoxication, animal survival, food and water consumption; biochemical parameters of liver function; as well as the electrophysiological activity of the myocardium and the functional state of the central nervous system on the background of subchronic administration.

Thus, it was established that at single-dose rectal injected RCC does not cause death of animals; does not exert a toxic effect on the general condition of mice, rats and rabbits, behavior, consumption of food and water, body weight dynamics; does not affect the content of total protein, albumin and the thymol test in serum of rats. In the subchronic application of RCC to rats, it did not cause death, does not affect the general condition of rats, the dynamics of their body mass, does not exert a toxic effect on the liver function, the cardiovascular system and the central nervous system.

Key words: combination rectal cream, diltiazem, lidocaine, methyluracil, acute and subchronic toxicity

Надійшла: 15 квітня 2019 р.

Контактна особа: Зайченко Г. В., Національний медичний університет імені О. О. Богомольця, буд. 13, бульв. Тараса Шевченка, м. Київ, 01601. Тел.: + 38 0 44 454 49 43.
Електронна пошта: anna.zajchenko@gmail.com