



О.А. Єрещенко, Л.С. Стрельников, О.В. Ткачова, М.М. Ткач

Дослідження гострої токсичності піни медичної з комплексом бактеріофагів

Національний фармацевтичний університет, м. Харків

Ключові слова: гостра токсичність, комплекс бактеріофагів, піна медична, щури.

Ключевые слова: острая токсичность, комплекс бактериофагов, пена медицинская, крысы.

Key words: acute toxicity, the complex of bacteriophages, medical foam, rats.

Шляхом одноразового нашкірного нанесення максимальної дози препарату досліджено гостру токсичність піни медичної з комплексом бактеріофагів. Встановлено, що розроблений пінний препарат з комплексом бактеріофагів, згідно класифікації за токсичністю, належить до VI класу.

Методом одноразового нанесення на поверхню шкіри максимальної дози препарату досліджена остра токсичність піни медичної з комплексом бактеріофагів. Установлено, що розроблений пінний препарат з комплексом бактеріофагів, згідно класифікації по токсичності, відноситься до VI класу.

By the method of the single-use causing on the surface of skin, the acute toxicity of foamy preparation with the complex of bacteriophages was investigated. It is set that in obedience to classification of preparations on toxicity, foamy preparation with the complex of bacteriophages behaves as 6 class of toxicity.

Основним методом місцевого лікування гнійно-запальних уражень шкіри та слизових оболонок є використання лікарських засобів, до складу яких входять антисептичні й антибіотичні речовини. Збільшення рівня резистентності мікроорганізмів до багатьох сучасних антибіотичних речовин і тяжкості протікання гнійних запалень з численними ускладненнями роблять актуальним питання про створення нових препаратів для профілактики й лікування гнійних захворювань, які б стали альтернативою сучасним антибіотикам. Однією з таких альтернатив є використання бактеріофагів, яке для терапії інфекційних уражень має багато переваг перед використанням антибіотиків. Зокрема, бактеріофаги можуть використовуватись вагітними і новонародженими, застосовуватись з метою профілактики, не викликають розвитку резистентності мікроорганізмів, не впливають на ферментативні системи організму, не викликають токсичних та алергічних явищ, мають повну сумісність з іншими лікарськими засобами.

На кафедрі біотехнології Національного фармацевтичного університету (НФаУ, м. Харків) проводиться розробка нових лікарських засобів (ЛЗ) з бактеріофагами у вигляді гелю та піни медичної.

Одним з етапів створення нових ЛЗ є дослідження гострої токсичності лікарської форми, оскільки цей показник є першочерговим при проведенні доклінічних досліджень.

Мета роботи

Вивчення гострої токсичності розробленого пінного препарату з комплексом бактеріофагів.

Матеріали і методи дослідження

Дослідження проводилось на базі Центральної науково-дослідної лабораторії НФаУ під керівництвом д. фарм. н., професора Л.В. Яковлевої.

Піна медична містить комплекс вібріонів бактеріофагів стафілококу, стрептококу, протею, клібсїєл, кишкової та синьогнійної паличок.

У досліді використано 12 білих безпородних статевозрілих щурів-самиць масою 175–200 г. До проведення експерименту тварини пройшли акліматизацію в умовах кімнати для проведення випробувань при $t=20-25^{\circ}\text{C}$, вологості не більше 55%, природному світловому режимі «день-ніч», у стандартних клітках, на збалансованому харчовому раціоні протягом 7 діб [1,2,3]. Тварин розподіли на 2 групи по 6 тварин (дослідна і група інтактного контролю). Лімітуючим показником при визначенні гострої токсичності обрано максимальну дозу VI класу токсичності (відносно нешкідливі речовини) з урахуванням шляху введення, а саме при нашкірному нанесенні – 22 600 мг/кг.

Для вивчення гострої токсичності при нашкірному використанні за 24 години до нанесення препарату тваринам дослідної та інтактною контрольної груп обережно вистригали відповідну ділянку шерсті. Щурам дослідної групи препарат наносили двічі рівними частинами на площу поверхні розміром 220 см² (спина, обидва боки, очеревина, 4 лапи), що складає приблизно 70% від загальної площі покривів шкіри щурів. Спостереження за тваринами проводили протягом 14 діб, фіксуючи динаміку маси тіла, інтегральні показники, прояви порушень фізіологічного стану. Через 14 діб спостереження після декапітації, проводили розтин і здійснювали мікроскопічне обстеження, опис внутрішніх органів, розраховували їх масові коефіцієнти (МК). Згідно з методикою вивчення гострої токсичності [4], вивчали динаміку маси тіла тварин. Отримані результати порівнювали з динамікою маси тіла щурів інтактною групи, які не отримували досліджуваного препарату і відповідали тваринам дослідної групи за віком.

Отримані експериментальні дані оброблено методами варіаційної статистики [5, 6].

Результати та їх обговорення

При дослідженні гострої токсичності піни медичної при нанесенні одноразової дози інтегральним показником є виживаність/летальність тварин, що дозволяє

розрахувати середньолетальну дозу (LD_{50}) – основну токсикологічну характеристику лікарського засобу [7].

Результати дослідження гострої токсичності шляхом нашкірного нанесення наведено в *табл. 1*.

Таблиця 1

Дослідження гострої токсичності пінного препарату при нашкірному нанесенні білим безпородним щурам

№	Групи тварин	Стать	Доза, мг/кг (за лік. формою)	Тварини, що загинули / загальна кількість
1	Інтактний контроль	Самиці	-	0/6
2	Піна медична з комплексом бактеріофагів	Самиці	22600	0/6

Примітка: n=6.

У результаті дослідження гострої токсичності при одноразовому нашкірному нанесенні максимальної дози препарату загинули тварин не виявлено (*табл. 1*). Відразу після нанесення піни у тварин дослідної групи, на відміну від інтактної, спостерігали млявість і відсутність апетиту, що пов'язано з дискомфортом, викликаним нанесенням препарату. Через кілька годин у тварин відновився нормальний стан, фізична активність і апетит.

Зважування тварин проводили на 3, 7 і 14 добу. Аналіз динаміки маси тіла тварин, які піддавались нанесенню пінного препарату, не відрізнялись від маси тварин групи інтактного контролю (*табл. 2*), що свідчить про відсутність впливу пінного препарату на аналізований показник.

Під час розтину внутрішніх органів тварин не виявлено ознак інтоксикації або інших проявів патологічних процесів. За розміром, кольором, консистенцією і розташуванням внутрішні органи тварин не виходили за межі норми і не відрізнялись від внутрішніх органів групи щурів інтактного контролю. Вірогідних відмінностей в МК внутрішніх органів між дослідною і інтактною групами не виявлено [8].

Доза 22600 мг/кг при нашкірному нанесенні характеризує піну медичну з комплексом бактеріофагів, відповідно до класифікації речовин за токсичністю, як відносно нешкідливий, тому подальше встановлення середньолетальної дози препарату недоцільне.

Висновки

Отже, проведені дослідження з вивчення гострої токсичності препарату при нашкірному застосуванні показали, що піна медична з комплексом бактеріофагів, згідно з класифікацією речовин за токсичністю, належить до VI класу токсичності (відносно нешкідливі речовини). Отримані дані будуть використані при проведенні подальших доклінічних випробувань розробленого лікарського засобу у формі піни медичної з комплексом бактеріофагів.

Таблиця 2

Динаміка маси тіла білих безпородних щурів після нашкірного нанесення препарату

Групи тварин	Маса тварин, г			
	Вихідні дані	3 доба	7 доба	14 доба
Інтактний контроль	190,2±2,9	190,7±2,9	192,5±3,7	193,7±4,3
Піна медична з комплексом бактеріофагів	189,8±1,1	190,3±2,9	193,5±2,3	195,7±2,6

Примітки: n=6; P=95; M±m – довірчий інтервал.

Література

- Загальні етичні принципи експериментів на тваринах. Перший національний конгрес з біоетики, Київ, 2001 р. // *Ендокринологія*. – 2003. – Т. 8, №1. – С. 142–145.
- Мельник В.М. Етичні та правові аспекти наукових досліджень та випробувань лікарських засобів / В.М. Мельник // *Український хіміотерапевтичний журнал*. – 2002. – №1 (13). – С. 11–15.
- Западнюк М.П. Лабораторные животные. Использование в эксперименте / Западнюк М.П., Западнюк В.И., Захария Е.А. – К.: Высшая школа, 1983. – 878 с.
- Коваленко В.М. Експериментальне вивчення токсичної дії потенційних лікарських засобів / Коваленко В.М., Стефанов О.В., Максимов Ю.М., Трахтенберг І.М. // *Доклінічні дослідження лікарських засобів: Метод. реком.* / За ред. чл.-кор. АМН України О.В. Стефанова. – К., 2001. – С. 74–97.
- Лапач С.Н. Статистические методы в медикобиологических исследованиях с использованием Excel / Лапач С.Н., Чубенко А.В., Бабич П.Н. – К., 2001. – 320 с.
- Стентон Г. Медико-биологическая статистика / Стентон Г. – М.: Практика, 1999. – 459 с.
- Стефанов О.В. Доклінічні дослідження лікарських засобів / О.В. Стефанов, Н.В. Літвінова, М.А. Філоненко-Патрушева [та ін.] – К.: Авіценна, 2001. – 528 с.
- Трахтенберг І.М. Проблема нормы в токсикології / Трахтенберг І.М., Сова Р.В., Шефтель В.О. – М.: Медицина, 1991. – 204 с.

Відомості про авторів:

Срещенко О.А., аспірант каф. біотехнології НФаУ.
Стрельников Л.С., д. фарм. н., професор, зав. каф. біотехнології НФаУ.
Ткачова О.В., к. фарм. н., доцент каф. фармакоекономіки НФаУ.
Ткач М.М., асистент каф. біотехнології НФаУ.

Адреса для листування:

Срещенко Оксана Антонівна. 61002, м. Харків, вул. Мельнікова, 12. Тел.: (057) 706 47 87, (057) 64 87 90.