

Резюме

Типлинська К.В., Орябінська Л.Б., Горчаков В.Ю., Дуган О.М.
Побічна дія пробіотиків.

У статті наведено аналіз літературних даних стосовно негативного впливу пробіотичних мікроорганізмів на організм людини. Зазначена необхідність ретельного відбору промислових штамів та підбір пробіотиків пацієнтам на основі попередньої оцінки безпечності пробіотичного препарату.

Ключові слова: пробіотики, мікрофлора, пробіотичні штами, безпечність.

Резюме

Типлинская Е.В., Орябинская Л.Б., Горчаков В.Ю., Дуган А.М.
Побочное действие пробиотиков.

В статье приведен анализ литературных данных касательно негативного влияния пробиотических микроорганизмов на организм человека. Акцентировано внимание на необходимости тщательного отбора промышленных штаммов и подбор пробиотиков пациентам на основе предварительной оценки безопасности пробиотического препарата.

Ключевые слова: пробиотики, микрофлора, пробиотические штаммы, безопасность.

Summary

Tiplinska K.V., Oryabinska L.B., Gorchakov V. Yu., Dugan O.M.
The accessory effect of probiotics.

An analysis of the literature data concerning with the negative impact of probiotic microorganisms on the human body is presented. An importance of the careful selection of industrial strains and probiotics for the patients, based on the preliminary assessment of the probiotic drug safety, is mentioned.

Key words: probiotics, microflora, probiotic strains, safety.

Рецензент: д.мед.н., проф.В.Д.Лук'ячук

УДК 577.352.4; 616.311.2

ТОКСИКОЛОГІЧНА ХАРАКТЕРИСТИКА НОВОЇ РАНОЗАГОЮВАЛЬНОЇ МАЗІ "БІОФЛОРИН"

О. В. Ткачова

Національний фармацевтичний університет (Харків)

Вступ

В сучасних умовах розвитку науково-технічного прогресу травматизм за частотою виникнення займає 4-е місце, а за первинною інвалідністю - 3-є місце в Україні [4]. У зв'язку з цим, лікування ран, що виникають внаслідок побутового, транспортного, виробничого, спортивного травматизму є однією з актуальних проблем сучасної медицини. Важливість проблеми обумовлена також збільшенням кількості хірургічних післяопераційних ускладнень [5, 14], викликаних асоціаціями аеробних мікроорганізмів, що вимагає розробки нових ранозагоювальних засобів, які не тільки відповідають конкретній фазі ранового процесу, а й забезпечують виразну багатоспрямовану фармакологічну дію, є безпечними, відносно недорогими та фармакоекономічно вигідними.

На фармацевтичному ринку України представлено близько 80 найменувань лікарських засобів для місцевої терапії ранового процесу, однак більшість з них мають вузькоспрямовану дію, монокомпонентний склад, недосконалу основу і тому не відповідають сучасним медико-біологічним вимогам до препаратів для місцевого лікування ран [3, 10]. Нераціональна місцева терапія сповільнює регенераторні процеси. Сучасна концепція створення нових ранозагоювальних мазей полягає у використанні комбінованих ліків ("Пантестин-Дарниця", "Офлокаїн-Дарниця"), які мають різноспрямовану дію на певній фазі ранового процесу [3, 10].

Вже декілька десятиліть в Україні та в інших країнах світу, спостерігається підвищений інтерес практичної медицини до фітотерапії. До важливих особливостей фітозасобів належить

їх полівалентність (різностороння спрямованість дії) за рахунок багатокомпонентного складу біологічно активних речовин. Також вони, як правило, більш безпечні і мають конкурентноспроможну вартість [1, 8].

У зв'язку з вищевикладеним, співробітниками НФаУ сумісно з науковцями ТОВ "Лабораторія "Ірис" було розроблено комбіновану мазь "Біофлорин", що містить густий екстракт кори дуба (ГЕКД) і ефірну олію (ЕО) коріандрю, які забезпечили їй протизапальну, антимікробну, репаративну, мембраностабілізуювальну активності [11, 12, 13].

Оскільки мазі, що застосовуються для місцевого лікування ран безпосередньо наносять на відкриту ділянку м'яких тканин шкіри, до них висуваються підвищені вимоги щодо нешкідливості, щоб мінімізувати ризик ускладнень, обумовлений тривалим застосуванням препаратів.

Мета даної роботи - експериментальне дослідження гострої токсичності нової комбінованої мазі "Біофлорин".

Матеріали та методи дослідження

Дослідження гострої токсичності мазі "Біофлорин" проводили відповідно до методичних рекомендацій ДФЦ МОЗ України, двома шляхами введення (нашкірному та внутрішньошлунковому) на двох видах тварин - щурах та мишах [2]. Були використані нелінійні статевозрілі щури і миші обох статей з масою тіла 200-220 г у щурів та 20-22 г у мишей для визначення можливих статевих розбіжностей. Вибір доз проводили відповідно до методичних рекомендацій. Лімітуючим показником при визначенні гострої токсичності були обрані максимальні дози шостого класу токсичності (відносно нешкідливі речовини) з урахуванням шляху введення, а саме при нашкірному нанесенні - 22600 мг/кг; при внутрішньошлунковому введенні - 15000 мг/кг. Для дослідження гострої токсичності мазі "Біофлорин" було використано 48 щурів та 24 миші.

Для вивчення гострої токсичності при нашкірному нанесенні за 24 години до нанесення мазі "Біофлорин" на тілі експериментальної тварини обережно вистригали відповідну ділянку шерсті. Мазь наносили 6 самицям та 6 самцям у дозі 22600

мг/кг на площу поверхні розміром 240 см² (спина, обидва боки, брюшина, чотири лапи), що складає приблизно 70% від загальної площі шкірних покривів щурів. При вивченні гострої токсичності на мишах мазь також наносили у дозі 22600 мг/кг на вистрижену ділянку шкіри тварин (6 самиць) розміром 25 см², що складає приблизно 40% від площі шкірних покривів мишей [6]. Необхідну кількість мазі "Біофлорин" для нашкірного нанесення розраховували для кожної тварини окремо. Розраховану кількість препарату наносили тонким шаром та рівномірно розподіляли на вистриженій ділянці шкіри тварин.

Перед внутрішньошлунковим введенням мазі "Біофлорин" щури (6 самців та 6 самиць) голодували протягом ночі, миші (6 самиць) - 4-и години. Мазь у розплавленому на водяній бані до 37°C стані вводили одноразово в дозі 15000 мг/кг (в об'ємі 3,5 мл/200 г маси тіла тварин для щурів та 0,4 мл/20 г маси тіла для мишей) за допомогою металевого зонду. Доступ тварин до води був вільним, до їжі їх допускали через 3 години після введення мазі. Термін клінічного спостереження за тваринами при двох шляхах введення мазі, згідно з методичними рекомендаціями, склав два тижні.

По закінченні періоду досліджень проводили евтаназію тварин відповідно до норм та правил біоетики: щурів декапітували під легким ефірним наркозом; мишей знеживлювали методом дислокації шийних хребців з використанням ефірного наркозу. Після цього був проведений розтин, макроскопічний огляд внутрішніх органів тварин та визначення їх маси для подальшого розрахунку масових коефіцієнтів. Показники динаміки маси тіла тварин та показники масових коефіцієнтів внутрішніх органів тварин, що отримували мазь "Біофлорин" при двох шляхах введення порівнювали з показниками тварин інтактних груп, які відповідали дослідним тваринам за віком та статтю.

Усі втручання та евтаназію тварин здійснювали з дотриманням принципів "Європейської конвенції про захист хребетних тварин, які використовуються для експериментальних та наукових цілей" (Страсбург, 1985) та ухвали I-го Національного конгресу з біоетики (Київ, 2001). Статистичну обробку про-

водили на основі дисперсійного аналізу для даних з повторними вимірюваннями, з використанням критеріїв Крускала-Уоліса, Мана-Уїтні при рівні вірогідності $p < 0,05$ [7].

Отримані результати та їх обговорення

Гостра токсичність ксенобіотиків є одним із найбільш інтегральних показників, у зв'язку з чим визначення її параметрів при оцінці лікарських засобів вважається необхідним. Ступінь гострої токсичності характеризується величиною дози, введення якої викликає загибель 50 % піддослідних тварин, тобто LD_{50} . Результати виживання тварин після одноразового внутрішньошлункового введення і нанесення на шкіру мазі "Біофлорин" наведені в таблиці 1.

Таблиця 1

Виживаність тварин при введенні мазі "Біофлорин" у високих дозах

Шлях введення	Вид тварин	Стать	Доза, мг/кг	Загибель тварин/ тварини, що вижили
Нашкірний	щери	амці	22600	0/6
		амиці	22600	0/6
	миші	амиці	22600	0/6
Внутрішньо-шлунковий	щери	амці	15000	0/6
		амиці	15000	0/6
	миші	амиці	15000	0/6

Після обох шляхів застосування мазі "Біофлорин" в максимальній дозі (22600 мг/кг та 15000 мг/кг відповідно) протягом двох тижнів спостережень ознак інтоксикації у тварин не спостерігали. Зовнішній вигляд тварин та їх поведінка не змінилися. Вони були охайними, активними, мали звичайний апетит, реагували на звукові і світлові подразники. Процеси сечовиділення і дефекації були в нормі, порушення дихання та судом не спостерігали. Рефлекторна збудливість у всіх тварин була збережена.

Дослідження маси тіла показало, що після нашкірного та внутрішньошлункового застосування мазі "Біофлорин" маса тіла тварин рівномірно зростала. Показники маси тіла дослідних груп і інтактною групи не мали достовірних відмінностей між собою (табл. 2, 3).

Таблиця 2

Динаміка маси тіла щурів і мишей після нашкірних аплікацій мазі "Біофлорин" у дозі 22600 мг/кг, $M \pm m$

Вид та тать тварин	Групи тварин	Термін по тереження			
		Вихідні дані	3 доби	7 діб	14 діб
Щури (а миці)	Мазь „Біофлорин”	212±3	214±2	215±3	223±3
	Інтактний контроль	213±3	215±2	217±2	224±2
Щури (амиці)	Мазь „Біофлорин”	210±3	213±3	215±2	220±3
	Інтактний контроль	213±3	214±2	218±2	224±2
Миші (ам іці)	Мазь „Біофлорин”	21,6±0,4	21,7±0,4	22,0±0,4	22,0±0,4
	Інтактний контроль	21,8±0,5	22,0±0,5	22,2±0,6	22,4±0,6

Таблиця 3

Динаміка маси тіла щурів і мишей після внутрішньошлункового введення мазі "Біофлорин" у дозі 15000 мг/кг, $M \pm m$

Вид та тать тварин	Групи тварин	Термін по тереження			
		Вихідні дані	3 доби	7 діб	14 діб
Щури (а миці)	Мазь „Біофлорин”	216±2	217±1	220±2	224±2
	Інтактний контроль	213±3	217±3	221±3	228±3
Щури (амиці)	Мазь „Біофлорин”	210±3	215±4	218±3	223±3
	Інтактний контроль	218±1	219±2	222±1	228±1
Миші (ам іці)	Мазь „Біофлорин”	21,4±0,3	21,6±0,3	21,8±0,3	22,4±0,2
	Інтактний контроль	21,5±0,2	21,8±0,2	22,2±0,2	22,8±0,2

Після закінчення терміну спостережень був проведений розтин та макроскопічний огляд внутрішніх органів тварин. Під час розтину при дослідженні шкірного покриву, слизових оболонок природних отворів, внутрішніх органів тварин, не виявлено ознак інтоксикації або інших проявів патологічних процесів. За

розміром, кольором, консистенцією, а також розташуванням внутрішні органи тварин не виходили за межі норми та не відрізнялись від внутрішніх органів групи інтактних тварин [9].

З боку масових коефіцієнтів внутрішніх органів тварин видимої патології не виявлено. Вірогідних відмінностей в масових коефіцієнтах внутрішніх органів між дослідними і інтактними групами не виявлено.

Відсутність летальних токсичних ефектів при нашкірному нанесенні чи внутрішньошлунковому введенні мазі "Біофлорин" у вище зазначених дозах дозволяє визначити її ступінь токсичності відповідно до класифікації К.К. Сидорова, що рекомендована ДФЦ МОЗ України, як препарат з групи "відносно нешкідливі" при нашкірному застосуванні і при внутрішньошлунковому введенні [2].

Таким чином, комплекс проведених досліджень з вивчення гострої токсичності мазі "Біофлорин" на двох видах тварин (щурах і мишах) дозволив встановити величину його максимально переносимих доз та VI клас токсичності при нашкірному і внутрішньошлунковому застосуванні.

Висновки

1. Розроблена вченими Національного фармацевтичного університету (м. Харків) і ТОВ "Лабораторія "Ірис" комбінована мазь "Біофлорин" є "відносно нешкідливим" препаратом при нашкірному та внутрішньошлунковому шляхах введення, оскільки величина LD₅₀ препарату при нашкірному нанесенні щурам та мишам перевищує граничну дозу 22600 мг/кг, а при внутрішньошлунковому введенні - дозу 15000 мг/кг.

2. В подальшому планується дослідження інших фармакологічних властивостей комбінованої мазі "Біофлорин".

Література

1. Гудивок Я.С. Місцеве застосування фітопрепаратів при травматичних ураженнях / Я.С.Гудивок, М.Г. Голубева // Фітотерапія. Часопис. - 2008. - № 3. - С.11-19.
2. Експериментальне вивчення токсичної дії потенційних лікарських засобів / В.М.Коваленко, О.В.Стефанов, Ю.М.-

Максимов, І.М. Трахтенберг // Доклінічні дослідження лікарських засобів / за ред. чл.-кор. АМН України О.В.Стефанова. - Київ, 2001. - С.74-97.

3. Коньков Д.Г. Фармакотерапевтична ефективність мазей, що містять вінборон, при експериментальних ранах : автореф. дис. на здобуття наук. ступ. канд. мед. наук : спец. 14.03.05 "Фармакологія" / Д.Г. Коньков. - Одеса, 2005. - 18 с.

4. Корж М.О. Дорожньо-транспортний травматизм як гостра медична та соціальна проблема / М.О.Корж, В.О.Танькут, В.В. Донцов // Ортопедія, травматологія і протезування. - 2000. - № 4. - С. 5-9.

5. Лещенко И.Г. Гнойная хирургическая инфекция / И. Г. Лещенко, Р. А. Галкин. - Самара : Перспектива, 2003. - 326 с.

6. Оптимізація доклінічного вивчення ефективності та нешкідливості лікарських засобів у формі мазей та гелів : інформаційний лист № 101-2008 / Л.В. Яковлева, І.Г. Бутенко, К.П. Бездітко. - Кив, 2008. - 5 с.

7. Реброва О.Ю. Статистический анализ медицинских данных. применение пакета прикладных программ STATISTICA / О.Ю.Реброва. - М.: МедиаСфера, 2006.- 312 с.

8. Сёмкина О.А. Мази, гели, линименты и кремы, содержащие фитопрепараты / О.А. Сёмкина // Химко-фармацевтический журнал. - 2005. - № 7. - С. 21-28.

9. Трахтенберг И.М. Проблема нормы в токсикологии / И.М.Трахтенберг, Р.В.Сова, В.О.Шефтель. - М.: Медицина, 1991. - 204 с.

10.Шалимов О. О. Сучасне медикаментозне лікування ран : відомча інструкція / О. О.Шалимов, В. Ф.Саєнко, Б. М. Даценко. - Київ, 2002. - 37 с.

11. Antioxidative compounds from *Quercus salicina* Blume stem / J.I.Kim, H.H.Kim, S. Kim [e.a.] // Arch. Pharm. R. - 2008. - Vol. 31, № 3. - P. 274-278.

12. Shahapurkar A. Coriander seeds for wound healing activity in albino rats / A. Shahapurkar // Int. J. Ph. Sci. - 2011. - Vol.3, № 1. - P. 1196-1199.

13. Coriander (*Coriandrum sativum* L.) essential oil: its antibacterial activity and mode of action evaluated by flow cytometry / F.Silva, S.Ferreira, J. A. Queiroz, F.C. Domingues // J. Med. Microbiol. - 2011. - Vol. 60, № 10. - P. 1479-1486.

14. Wound healing in the 21st century / S. Schreml, R. M. Szeimies, L. Prantl [e.a.] // J. Am. Acad. Dermatol. - 2010. - Vol. 63, № 5. - P. 866-881.

Резюме

Ткачова О. В. Токсикологічна характеристика нової ранозагоювальної мазі "Біофлорин".

З метою насичення вітчизняного ринку ефективними і доступними за ціною препаратами для місцевого лікування ран розроблена нова комбінована мазь "Біофлорин", яка містить густий екстракт кори дуба і ефірне масло коріандру. На підставі результатів вивчення гострої токсичності зроблено висновок, що мазь "Біофлорин" відноситься до класу нешкідливих препаратів при нашкірному та внутрішньошлунковому застосуванні у щурів і мишей.

Ключові слова: мазь, гостра токсичність.

Резюме

Ткачева О. В. Токсикологическая характеристика новой ранозаживляющей мази "Биофлорин".

С целью насыщения отечественного рынка эффективными и доступными по цене препаратами для местного лечения ран разработана новая комбинированная мазь "Биофлорин", которая содержит густой экстракт коры дуба и эфирное масло кориандра. На основании результатов изучения острой токсичности сделан вывод, что мазь "Биофлорин" относится к классу относительно безвредных препаратов при накожном и внутрижелудочном применении у крыс и мышей.

Ключевые слова: мазь, острая токсичность.

Summary

Tkacheva O. V. Toxicological characteristics of new woundhealing ointment "Bioflorin".

For the purpose of saturation of the domestic market by effective and accessible preparations for the local treatment of wounds developed a new combined ointment "Bioflorin", which contains thick oak bark extract and essential oil coriander. On the basis of the results of the study of the acute toxicity concluded that the ointment "Bioflorin" belongs to the class concerning harmless preparations at epicutaneous and inside of the stomach for rats and mice.

Key words: ointment, acute toxicity.

Рецензент: д. мед. н., проф. О. П. Гудзенко

ЕКОЛОГІЧНІ ПРОБЛЕМИ ЕКСПЕРИМЕН- ТАЛЬНОЇ ТА КЛІНІЧНОЇ МЕДИЦИНИ