

Summary. *The questions of ergonomics primary contour tablet packaging of medicinal products used by the military during military conflicts. The experience of the pharmaceutical industry professionals and analyzed feedback from customers of this product, on ergonomics (convenience) to use in extreme conditions of war.*

Keywords: *ergonomics, medicine, contour packaging tablets medicines.*

УДК 615.015.12:615.322

ГОСТРА ТОКСИЧНІСТЬ СУХОГО ПОРОШКУ БІОМАСИ FLAMMULINA VELUTIPES

Т.А. Буткевич¹, М.Л. Сятиня¹, В.П. Попович², Н.О. Козіко¹,
В.О. Тарасенко³

¹Національний медичний університет імені О.О. Богомольця

²ТОВ «ВТФ «ЕКМІ»

³Українська військово-медична академія

Резюме. *У роботі наведені результати визначення гострої токсичності сухого порошку біомаси Flammulina velutipes – перспективної субстанції для створення лікарських та лікувально-профілактичних засобів. Введення досліджуваного препарату у шлунок білим мишам-самицям у дозі 2000 мг/кг не викликало загибелі піддослідних тварин, патологічних змін у внутрішніх органах та головному мозку.*

Ключові слова: *лікарський гриб, Flammulina velutipes, гостра токсичність.*

Вступ. Пошук та створення лікарських препаратів природного походження є одними із найважливіших задач фармацевтичної науки. На сьогоднішній день лікарські гриби, як носії біологічно активних речовин, привертають особливу увагу. Flammulina (F.) velutipes – опеньок зимовий, володіє широким спектром фізіологічної дії, зокрема проявляє імуностимулюючу, протипухлинну, противірусну, антиоксидантну, гіпотензивну активності [5, 6, 9].

Визначення характеру та можливої шкідливої дії лікарських препаратів на організм експериментальних тварин шляхом вивчення гострої токсичності в умовах короткотривалого прийому високих доз є одним із основних етапів впровадження лікарських засобів. Тому, метою нашої роботи було вивчити показники гострої токсичності сухого порошку біомаси лікарського гриба F. velutipes при внутрішньошлунковому введенні мишам-самицям.

Матеріали та методи дослідження. Дослідження проводили відповідно до «Європейської конвенції про захист хребетних тварин, що використовуються в експериментальних та інших наукових цілях» [4]. Усі процедури, пов'язані з

гуманним поводженням із тваринами та їхнім використанням у експериментах були дотримані.

В експеримент було залучено 5 білих мишей-самиць масою 22-26 г, віком – 7-8 тижнів. Ідентифікацію тварин проводили з використанням системи індивідуальних кольорових міток на тілі. Мишей утримували у стандартних умовах віварію за температури 22-24 °C та відносної вологості 30-70 %, з вільним доступом до корму та води [1].

Гостру токсичність сухого порошку біомаси (СПБ) *F. velutipes* оцінювали у відповідності OESD Guideline 425 «Acute Oral Toxicity – Up-and-Down Procedure» (Limit Test) [10]. Беручи до уваги, що досліджуваний порошок – це речовина з невідомою токсичністю, стартовою дозою для введення тваринам було обрано 2000 мг/кг, яка є лімітуючою при визначенні гострої токсичності речовин при внутрішньошлунковому шляху введення [10].

Для введення тваринам було приготовано водну суспензію СПБ лікарського гриба у концентрації, яка дозволяла забезпечити необхідний режим дозування. Індивідуальні дози були розраховані у мг/кг та мл/кг з урахуванням маси тіла кожної з тварин у день введення. Препарат вводили натще після необхідного періоду голодування, який складає для мишей – 2 години [11].

Спостереження за тваринами після введення тест-зразка здійснювали протягом 14 днів. За проявами клінічних ознак токсичності та виживання / загибелі мишей в першу добу після введення спостерігали протягом першої години, а потім через 2, 3, 5, 8 год. В наступні дні спостереження за тваринами проводили двічі на день – о 10⁰⁰ та о 17⁰⁰.

Індивідуальну масу тіла тварин реєстрували до 11⁰⁰ в день введення тест-зразка та через 3, 7 і 14 днів після введення. Зміни маси тіла розраховували порівняно з масою в день введення.

Усі миші, які вижили через 14 діб після введення препарату, під легким ефірним наркозом були піддані евтаназії методом цервікальної дислокації, їхні внутрішні органи були піддані макроскопічному дослідженню. Були зважені: печінка, нирки, серце, селезінка, легені. Парні органи зважували разом. Було розраховано відносну масу органів на 100 г маси тіла.

Цифрові дані представляли як середнє значення \pm похибка середнього арифметичного ($M \pm m$).

Результати дослідження та їх обговорення. У результаті досліджень встановлено, що субстанція при введенні мишам-самицям у дозі 2000 мг/кг, не викликала загибелі тварин протягом усього періоду спостереження (табл. 1.). Таким чином, LD₅₀ СПБ лікарського гриба *F. velutipes* є більше ніж 2000 мг/кг, що згідно до Керівництва з узгодженої на глобальному рівні системи класифікації та маркування хімічних речовин [3], за класифікацією Hodge

Н.С., Sterner J.H. [7] та Сидорока К.К. [2] дозволяє віднести її до IV класу токсичності (малотоксичні речовини).

Протягом усього часу спостережень миші були активні, мали рівну блискучу шерсть, шкіру без слідів розчухування, виразкоутворення та облісіння. Симптомів патологічних змін у вигляді порушення інтенсивності і характеру рухової активності, координації рухів, тону м'язової мускулатури не відзначено. Поведінкові реакції не відхилялися від норми. Реакція на тактильні, больові, звукові і світлові подразники – без змін.

Таблиця 1

Токсичність сухого порошку біомаси лікарського гриба *F. velutipes* при одноразовому внутрішньошлунковому введенні мишам-самцям

Умови досліджу	Загибель / всього тварин у групі	Клас токсичності
Одноразове внутрішньошлункове введення СПБ <i>F. velutipes</i> у дозі 2000 мг/кг	0 / 5	Клас 4 LD ₅₀ > 2000

Дані щодо динаміки маси мишей за умов введення досліджуваної субстанції наведені у таблиці 2.

Таблиця 2

Маса тіла (г) мишей-самців після однократного внутрішньошлункового введення сухого порошку біомаси *F. velutipes* у дозі 2000 мг/кг

№ тварини	Терміни, дні			
	0	3	7	14
1	24,9	25,1	23,4	25,7
2	24,3	24,7	22,9	29,2
3	23,4	23,9	22,9	25,0
4	22,4	22,5	21,7	22,4
5	26,0	27,5	26,9	29,4
M + m	24,2±0,6	24,7±0,8	23,6±0,9	25,8±1,1
Зміни маси тіла порівняно з попереднім терміном спостереження в г / %	-	+0,5 / +2	-1,1 / - 4	+2,2 / +9

Вони свідчать, що через 3 дні після введення тест-зразка не спостерігалось негативної динаміки змін маси тіла тварин, але, через тиждень миші певною мірою схудли. Пізніше усі вони нормально набирали масу, оскільки через 14

днів після введення зафіксовано збільшення даного показника на 9% порівняно з попереднім терміном спостереження. Отже, одноразове введення досліджуваного препарату у дозі 2000 мг/кг не мало критичного впливу на масу тіла тварин.

Через 14 днів після введення СПБ лікарського гриба були проведені макроскопічні дослідження усіх піддослідних тварин та визначено відносну масу їхніх внутрішніх органів та головного мозку.

Дані щодо абсолютної та відносної маси внутрішніх органів мишей наведені у таблиці 3. Визначено, що абсолютна і відносна маса внутрішніх органів тварин, які отримали СПБ були у межах фізіологічної норми для даного виду тварин [8].

Таблиця 3

Абсолютна та відносна маса внутрішніх органів (г) мишей-самиць лінії після однократного внутрішньошлункового введення сухого порошку біомаси *F. velutipes* у дозі 2000 мг/кг ($M \pm m, n=5$)

Показник	Серце	Легені	Печінка	Селезінка	Нирки
Абсолютна маса, г	0,13±0,004	0,24±0,02	1,18±0,0,4	0,12±0,004	0,31±0,03
Відносна маса, г/100г маси тіла	0,49±0,01	0,97±0,04	4,59±0,11	0,45±0,01	1,19±0,099

У всіх мишей, яким одноразово внутрішньошлунково вводили сухий порошок біомаси лікарського гриба *F. velutipes* у дозі 2000 мг/кг, на 14 добу від початку експерименту під час макроскопічного дослідження внутрішні органи і головний мозок не мали ознак альтеративних змін, гемоциркуляторних порушень, запальної реакції та дисрегенераторних процесів.

Висновки

1. За параметрами гострої токсичності при внутрішньошлунковому введенні мишам-саміцям СПБ *F. velutipes* належить до IV класу токсичності (малотоксичні речовини).

2. При однократному внутрішньошлунковому введенні у дозі 2000 мг/кг патологічних змін у внутрішніх органах та головному мозку макроскопічно не виявлено.

Література

1. Коваленко В.Н., Стефанов А.В., Максимов Ю.Н., Трахтенберг И.М. Доклинические исследования лекарственных средств. – К., 2001. – С. 78-107.
 2. Сидоров К.К. Токсикология новых промышленных химических веществ. – М.: Медицина, 1973. – Вып. 3. – 47 с.

3. A Guide to the Globally Harmonized System of Classification and Labelling of Chemicals (GHS) / www.osha.gov/dsg/hazcom/ghs.html#3.2.

4. Commission of the European Communities: Council Directive of 18 December 1986 on the Laws, regulating the Application of Principles of Good Laboratory Practice and the Verification of Their Applications for Tests on Chemical Substances (87/18/EEC). The Rules Governing Medicinal Products in the European Community. – 1991. – V. 1. – P. 145-146.

5. Flammulina Velutipes (Curt.: Fr.) Singer: An Edible Mushroom in Northern Forest of Iran and its Antagonistic Activity Against Selected Plant Pathogenic Fungi / A. Borhani, S. M. Badalyan, N. Garibyan, S.A. Mosazadeh, E. Yasari // International Journal of Biology. – 2011. – Vol. 3. – № 2. – P. 162-167.

6. Hassan F.R.H., Ghada M., El-Kady A.T.M. Mycelial Biomass Production of Enoke Mushroom (*Flammulina velutipes*) by Submerged Culture // Australian Journal of Basic and Applied Sciences. – 2012. – №6 (7). – P. 603-610.

7. Hodge H.C., Sterner L.H. // Am. Industr. Hyg. Ass. Quit. – 1943. – V.10, №4. – P. 93.

8. Igwebuike U. M., Asogwa M. N. Comparative Study On the Growth Patterns Of Internal Organs Of Male And Female Mice At Three Stages Of Development // Nigerian Veterinary Journal. – 2003. – Vol. 24 (2). – P.10-18.

9. Kim J.M., Ra K.S., Noh D.O. et al. Optimization of submerged culture conditions for the production of angiotensin converting enzyme inhibitor from *Flammulina velutipes* // Journal of Industrial Microbiology and Biotechnology. – 2002. – №29(5). – P. 292-295.

10. OECD Guideline for Testing of Chemicals. OECD Guideline 425: Acute Oral Toxicity: Up-and-Down Procedure, Approved: June 1998, Adopted: December 2001 / www.oecd.org.

11. Principles and Methods of Toxicology, 4th edition. / edited by A. Wallace Hayes, 2001. – 1887 p.

Резюме. В работе приведены результаты определения острой токсичности сухого порошка биомассы *Flammulina velutipes* – перспективной субстанции для создания лекарственных и лечебно-профилактических средств. Введение исследуемого препарата в желудок белым мышам-самкам в дозе 2000 мг/кг не вызывало гибели подопытных животных, патологических изменений во внутренних органах и головном мозге.

Ключевые слова: лекарственный гриб, *Flammulina velutipes*, острая токсичность.

Summary. The work contains the definition of the acute toxicity of *Flammulina velutipes* biomass dry powder as a promising substance for medicines and health care products. Administration of investigational substance in the female white mice's stomach

at a dose of 2000 mg/kg did not cause death of experimental animals, pathological changes in the internal organs and the brain.

Key words: medicinal mushroom, *Flammulina velutipes*, acute toxicity.

УДК 615.322

**ДОСЛІДЖЕННЯ АСОРТИМЕНТУ ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ У
ХІРУРГІЧНОМУ ЛІКУВАННІ ВІЙСЬКОВОСЛУЖБОВЦІВ З
БОЙОВОЮ ХІРУРГІЧНОЮ ТРАВМОЮ МЕТОДОМ ЕКСПЕРТНИХ
ОЦІНОК**

О.П. Шматенко, О.В. Белозьорова
Українська військово-медична академія

Резюме. У статті наведені результати експертного оцінювання лікарями-спеціалістами військово-медичних закладів переліку лікарських засобів, запропонованих для надання кваліфікованої хірургічної допомоги військовослужбовцям із бойовою хірургічною травмою, результати яких у поєднанні з даними доказової медицини можуть бути використані при формуванні номенклатури обов'язкового госпітального наповнення, комплектів медичного майна та врахуванні пропозицій до плану державних закупівель лікарських засобів для потреб медичної служби Збройних Сил України.

Ключові слова: метод експертних оцінок, компетентність, узгодженість думок, комплект медичного майна.

Вступ. З метою вибору оптимального переліку лікарських засобів (ЛЗ) для хірургічного лікування поранених та пошкоджених військовослужбовців з бойовою хірургічною травмою до використання у військово-медичній службі після проведення комплексного вивчення фармацевтичного ринку України методами маркетингового аналізу необхідне вивчення та узагальнення думки компетентних фахівців щодо ефективного з клінічної точки зору та перспективного використання дієвих лікарських засобів. Цю змогу дає проведення методу експертних оцінок, який використовується для отримання найбільш надійних прогнозних оцінок, заснований на їх статистичній обробці, що й стало метою та наступним етапом нашого дослідження.

При проведенні дослідження використані методи експертних оцінок з урахуванням компетентності експерта, аналізу та узагальнення.

Результати та їх обговорення. Методика експертної оцінки ЛЗ передбачала проведення процедури у декілька етапів за наступною схемою (рис. 1).