

УДК 615.015.35:638.135:615.216.2:615.454.1:613.65

О. С. Шпичак, Л. В. Яковлєва, О. М. Шаповал

Національний фармацевтичний університет

## ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНЕ ОБГРУНТУВАННЯ БЕЗПЕЧНОСТІ НОВОГО КОМБІНОВАНОГО ГЕЛЮ ДЛЯ ЛІКУВАННЯ МІКРОТРАВМ У СПОРТИВНІЙ МЕДИЦИНІ

*Проведено дослідження з вивчення безпеки нового лікарського аніпрепарату у формі гелю шляхом визначення  $LD_{50}$  у процесі вивчення гострої токсичності. Встановлено, що після одноразового нашкірного нанесення та внутрішньошлункового введення шуром нового комбінованого гелю (НКГ) в дозі 22600 мг/кг та 5000 мг/кг відповідно ознак інтоксикації та загибелі тварин протягом періоду спостереження не зареєстровано, що не дає можливості встановити  $LD_{50}$  для нового комбінованого гелю (НКГ). Згідно з токсикологічною класифікацією речовин встановлено, що НКГ при нашкірному нанесенні належить до VI класу токсичності – відносно нешкідливих речовин, а при внутрішньошлунковому введенні – до V класу токсичності: практично нетоксичних речовин. За умов застосування НКГ в зазначених дозах, які майже у сто разів перевищують терапевтичні, НКГ має високий профіль безпеки і широкі можливості для застосування в медичній практиці та спортивній медицині та є перспективним лікарським засобом для впровадження у промислове виробництво.*

**Ключові слова:** безпека; продукти бджільництва; місцеві анестетики; новий комбінований гель; спортивна медицина; гостра токсичність

### ВСТУП

На сьогоднішній день актуальною проблемою сучасної медицини є лікування захворювань опорно-рухового апарату (ОРА) – посттравматичних дегенеративно-дистрофічних запальних процесів сухожил, м'язів, суглобів, м'яких тканин кінцівок та мікротравм, що супроводжуються забиттям, розтягненнями, вихамами та ін., зокрема характерних для спортивної медицини і спорту в реабілітаційному періоді [1, 18, 21, 25, 26]. Незалежно від етіопатогенезу вони характеризуються пошкодженням тканин, відчуттям дискомфорту або наявністю нестерпного болювого синдрому (ноцицепцією), що на тривалий термін виводить спортсмена з тренувань та змагань, а іноді й зовсім призводить до закінчення спортивної кар'єри [2, 15, 19, 23, 24]. Створення лікарських засобів (ЛЗ) для місцевого застосування, які поєднують у своєму складі активні фармацевтичні інгредієнти протизапальної, місцевоанестезуючої, репаративної дії тощо та допоміжні речовини, що направлено діють на кожен фактор болювого синдрому, є одним з найголовніших завдань фармакотерапії спорту вищих досягнень, у вирішенні якого одне з провідних місць посідає лікування з використанням м'яких та аерозольних лікарських форм – мазей, гелів, плівкових покриттів, аерозолів та ін. [3, 16, 22].

Враховуючи необхідність усунення болювих відчуттів після травм та запальних явищ органів ОРА доцільним є поєднання у складі комплексних лікарських препаратів сполук природного походження, зокрема продуктів бджільництва, що мають широкий спектр фармакологічної дії [27], та субстанцій, що пригнічують і усувають болювий синдром – місцевих анестетиків [12]. Серед останніх представляє інтерес вискоєфективний вітчизняний місцевий анестетик – артикаїну гідрохлорид, цінними властивостями якого є глибина та тривалість знеболювального ефекту, виражена поверхнево-анестезуюча дія та високий ступінь безпеки [12]. У зв'язку з цим спектр фармакологічної дії артикаїну гідрохлориду зумовлює його перспективи використання в лікарських формах для місцевого застосування в екстремальних умовах та практиці спортивної медицини.

З метою розширення номенклатури вітчизняних препаратів для лікування захворювань ОРА на кафедрі аптечної технології ліків ім. Д. П. Сала Національного фармацевтичного університету (НФаУ) було обґрунтовано раціональний склад та розроблено технологію нового комбінованого лікарського аніпрепарату в формі гелю на основі стандартизованої субстанції фенольного гідрофобного препарату прополісу (РП № UA/4505/01/01, Наказ МОЗ України № 337 від 07.06.2011 р.) та біологічно активних речовин, які широко використовуються в медичній практиці

Таблиця 1

### РАНДОМІЗАЦІЯ ЩУРІВ В ЕКСПЕРИМЕНТІ З ВИВЧЕННЯ ГОСТРОЇ ТОКСИЧНОСТІ НКГ

Умови досліджу	Доза, мг/кг	Кількість щурів	
		самці	самки
Інтактний контроль (ІК)	–	6	6
НКГ нашкірно	22600,0	6	6
НКГ внутрішньошлунково	5000,0	6	6

для усунення або зменшення болю при мікротравмах різної етіології: артикаїну гідрохлорид, ментол та розмаринава олія [6, 11, 27, 28].

У відповідності до Методичних рекомендацій ДЕЦ МОЗ України [7] при проведенні доклінічних фармакологічних досліджень нового перспективного лікарського засобу обов'язковим фрагментом є визначення ступеня його токсичності, що дозволяє оцінити його нешкідливість та перспективи подальшого впровадження у виробництво. Вважається, що чим більша ефективність та нешкідливість лікарського засобу, тим ширшими є його можливості застосування в медичній практиці [4, 7].

У зв'язку з цим метою даної роботи було експериментальне обґрунтування та дослідження безпечності нового комбінованого гелю (НКГ) в процесі вивчення його гострої токсичності та визначення середньолетальної дози (показника  $LD_{50}$ ).

#### МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

З метою визначення показника  $LD_{50}$  та відтворення клініки гострого отруєння гостру токсичність НКГ вивчали відповідно до методичних рекомендацій ДЕЦ МОЗ України [4, 7] на щурах обох статей за умов одноразового нашкірного нанесення та внутрішньошлункового введення. Шлях застосування та значення доз НКГ обирали відповідно до методичних рекомендацій [4, 7] та також нашкірне нанесення було обране згідно із запропонованою лікарською формою – гелем.

Для проведення дослідження нами були обрані наступні дози НКГ: для нашкірного нанесення – 22600 мг/кг; для внутрішньошлункового введення – 5000 мг/кг, які застосовували одноразово щурам самцям та самицям з масою тіла  $(180,0-200,0) \pm 20,0$  г. З метою диференціювання можливих токсичних вла-

стивостей компонентів НКГ та визначення їх впливу на організм щурів самців та самиць, їх стан порівнювали з групами інтактних тварин обох статей. Експериментальних тварин було рандомізовано на групи, які представлені в табл. 1.

Дослідження проводились з дотриманням правил Національних «Загальних етичних принципів експериментів на тваринах» (Україна, 2001), що відповідають положенням «Європейської конвенції по захисту хребетних тварин, яких використовують для експериментальних та інших наукових цілей» (Страсбург, 1986) [5, 9, 20]. Під час експерименту тварини знаходилися у виварії за температурних умов 18-24°C, відносній вологості 50-60 % та природному світловому режиму «день-ніч». Щурів утримували у пластикових клітках на збалансованому харчовому раціоні відповідно до діючих норм [5, 9, 20].

Після нанесення та введення НКГ за тваринами спостерігали протягом 14 днів та оцінювали їх загальний стан, динаміку маси тіла, а по закінченні дослідження після виведення тварин з експерименту етаназією під ефірним наркозом проводили макроскопічну оцінку стану їх внутрішніх органів і систем та розраховували масові коефіцієнти внутрішніх органів [17]. Отримані експериментальні дані статистично обробляли за допомогою стандартного пакету статистичної програми «Statistica 6.0» та оцінювали із застосуванням параметричного критерію Ньюмена-Кейлса [8, 10, 13, 14]. Результати експериментальних досліджень наведені в табл. 2-6.

#### РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

В ході аналізу отриманих результатів експериментального дослідження з вивчення гострої токсичності НКГ було встановлено, що після одноразового нашкірного нанесення в дозі 22600 мг/кг та внутрішньошлункового введення в дозі 5000 мг/кг (табл. 2) ознак інтоксикації в день введення та протягом 14 діб поспіль у щурів обох статей не виявлено: тварини залишалися охайними, активними, реагували на звукові і світлові подразники, процеси сечовиділення і дефекації залишалися в нормі, порушення дихання та судом не спостерігалось, рефлекторна збудливість була збережена. Споживання води та їжі щурами піддослідних груп знаходилось у нормі. Загибелі тварин протягом усього періоду спостереження не зареєстровано (табл. 2).

Таблиця 2

### ДОСЛІДЖЕННЯ ГОСТРОЇ ТОКСИЧНОСТІ НКГ ПРИ ОДНОРАЗОВОМУ ЗАСТОСУВАННІ У БЛИХ ЩУРІВ ОБОХ СТАТЕЙ

Умови досліджу	Доза, мг/кг	Спостережуваний ефект, кількість загиблих / загальна кількість тварин у групі	
		самці	самиці
ІК	–	0/6	0/6
НКГ нашкірно	22600,0	0/6	0/6
НКГ внутрішньошлунково	5000,0	0/6	0/6

Таблиця 3

**ДИНАМІКА МАСИ ТІЛА ЩУРІВ ОБОХ СТАТЕЙ ПРИ ОДНОРАЗОВОМУ ЗАСТОСУВАННІ НКГ**

Умови досліджу	Вихідні дані	3 дні, г	7 днів, г	14 днів, г
Самці				
ІК	215,0±4,96	218,0±4,80	224,0±4,90	234,0±4,22*
НКГ нашкірно	213,0±3,55	213,0±3,70	224±4,60	233,0±2,47*
НКГ внутрішньошлунково	205,0±4,47	208,3±3,57	217,5±2,50	227,5±2,50*
Самиці				
ІК	213,0±4,45	215,0±5,00	223,0±5,30	233,0±5,60*
НКГ нашкірно	210,0±4,65	210,8±3,96	215,8±3,52	218,3±10,57*
НКГ внутрішньошлунково	217,0±4,55	223,0±3,75	231,0±4,80	236,0±4,10*

Примітка: \* - відхилення показника достовірне щодо вихідних даних,  $p \leq 0,05$ .

Відповідно до методики вивчення гострої токсичності розробленого препарату [4, 7], для оцінки токсичного впливу НКГ на організм, проводились дослідження по визначенню динаміки маси тіла тварин піддослідних груп. Експериментальні дані представлені в табл. 3.

У результаті експерименту було встановлено, що у щурів обох статей після одноразового нашкірного застосування і внутрішньошлункового введення НКГ та у групах інтактних тварин протягом терміну спостереження відбувалося достовірне фізіологічне збільшення маси тіла відносно вихідних даних (табл. 3).

Після закінчення експерименту та виведення тварин з досліджу етаназією був проведений розтин, макроскопічний огляд внутрішніх органів та визначена їх маса, що дало змогу розрахувати інтегральний показник – масовий коефіцієнт внутрішніх органів. Результати представлені в табл. 4, 5.

Макроскопічний огляд внутрішніх органів тварин інтактних груп та груп із застосуванням НКГ дозволив встановити відсутність відхилень від фізіологічної норми, що свідчить про відсутність токсикологічного та патологічного впливу НКГ на функціональний стан органів і систем організму.

Таблиця 4

**МАСОВІ КОЕФІЦІЄНТИ ВНУТРІШНІХ ОРГАНІВ ЩУРІВ САМЦІВ ПРИ ОДНОРАЗОВОМУ ЗАСТОСУВАННІ НКГ**

Умови досліджу		ІК	НКГ нашкірно	НКГ внутрішньошлунково
Печінка		3,45±0,08	3,33±0,13	3,57±0,12
Нирки	права	0,34±0,01	0,34±0,01	0,31±0,02
	ліва	0,34±0,01	0,34±0,01	0,31±0,02
Серце		0,32±0,01	0,34±0,01	0,36±0,02
Легені		0,67±0,04	0,60±0,03	0,72±0,02
Селезінка		0,40±0,04	0,42±0,01	0,37±0,02
Надирники		0,019±0,001	0,022±0,001	0,020±0,001
Тимус		0,246±0,026	0,214±0,010	0,212±0,010
Сім'яники	Правий	0,72±0,02	0,74±0,03	0,76±0,02
	Лівий	0,72±0,02	0,74±0,01	0,72±0,02

Таблиця 5

**МАСОВІ КОЕФІЦІЄНТИ ВНУТРІШНІХ ОРГАНІВ ЩУРІВ-САМОК ПРИ ОДНОРАЗОВОМУ ЗАСТОСУВАННІ НКГ**

Умови досліджу		ІК	НКГ нашкірно	НКГ внутрішньошлунково
Печінка		3,08±0,14	3,27±0,10	2,96±0,14
Нирки	права	0,31±0,01	0,31±0,01	0,28±0,02
	ліва	0,31±0,01	0,30±0,01	0,29±0,01
Серце		0,33±0,01	0,34±0,02	0,30±0,01
Легені		0,66±0,02	0,65±0,03	0,73±0,05
Селезінка		0,42±0,01	0,39±0,02	0,39±0,02
Надирники		0,033±0,001	0,032±0,002	0,029±0,001
Тимус		0,237±0,019	0,205±0,026	0,214±0,016

Таблиця 6

**ПАРАМЕТРИ ГОСТРОЇ ТОКСИЧНОСТІ НКГ  
ПРИ ОДНОРАЗОВОМУ ЗАСТОСУВАННІ  
У ЩУРІВ ОБОХ СТАТЕЙ**

Препарат	LD <sub>50</sub> , мг/кг	Клас токсичності
НКГ нашірно	> 22600	VI відносно нешкідливі речовини (LD <sub>50</sub> >22600 мг/кг)
НКГ внутрішньо- шлунково	> 5000	V практично нетоксичні речовини (LD <sub>50</sub> >5000 мг/кг)

Проведений порівняльний аналіз наведених масових коефіцієнтів внутрішніх органів щурів обох статей після одноразового нашірного і внутрішньошлункового застосування НКГ та у групах інтактних тварин підтверджує відсутність патологічних змін функціонального стану дослідних тварин у порівнянні з інтактними (табл. 4, 5).

Отже, зважаючи на вищенаведені результати проведених експериментальних досліджень та згідно з рекомендаціями по експериментальному вивченню токсичної дії потенційних лікарських засобів [4, 7] встановлення середньолетальної дози НКГ є неможливим, оскільки нашірне нанесення дози шостого класу токсичності – 22600 мг/кг та внутрішньошлункове введення щурам максимальної дози – 5000 мг/кг не викликало смерті тварин та патологічних змін з боку їх функціонального стану організму (табл. 2-5).

Таким чином, проведені експериментальні дослідженнями з вивчення гострої токсичності НКГ дозволяють встановити відсутність його токсичної дії при одноразовому нашірному нанесенні та внутрішньошлунковому введенні щурам-самцям та щурам-самкам у дозі 22600 мг/кг та 5000 мг/кг відповідно, що свідчить про те, що його LD<sub>50</sub> знаходиться за межами введених тваринам доз. Згідно з загальноприйнятою токсикологічною класифікацією речовин К. К. Сидорова [7] НКГ при нашірному нанесенні належить до VI класу токсичності – відносно нешкідливих речовин (LD<sub>50</sub> >22600 мг/кг), а при внутрішньошлунковому введенні – до V класу токсичності: практично нетоксичних речовин (LD<sub>50</sub> >5000 мг/кг) (табл. 6).

#### ВИСНОВКИ

1. У процесі вивчення гострої токсичності експериментально обґрунтовано безпечність нового комбінованого гелю, розробленого на основі синтетичних та природних субстанцій, зокрема продуктів бджільництва для лікування мікротравм у спортивній медицині.
2. Встановлено, що після одноразового нашірного нанесення та внутрішньошлункового введення щурам обох статей НКГ у дозі 22600 мг/кг та

5000 мг/кг відповідно ознак інтоксикації та загибелі тварин протягом періоду спостереження не зареєстровано, що не дає можливості встановити середньолетальну дозу LD<sub>50</sub> для НКГ.

3. Згідно з загальноприйнятою класифікацією речовин НКГ при нашірному нанесенні належить до VI класу токсичності: відносно нешкідливих речовин (LD<sub>50</sub> >22600 мг/кг), а при внутрішньошлунковому введенні – до V класу токсичності: практично нетоксичних речовин (LD<sub>50</sub> >5000 мг/кг).
4. За умов застосування НКГ у дозах 22600 мг/кг при нашірному нанесенні та 5000 мг/кг при внутрішньошлунковому введенні, які майже у сто разів перевищують терапевтичні дози, НКГ має високий профіль безпечності і широкі можливості для застосування в медичній практиці та спортивній медицині, а також є перспективним лікарським засобом для впровадження у промислове виробництво.

#### ПЕРЕЛІК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ ІНФОРМАЦІЇ

1. Арьков В. В. Показатели изокинетической динамометрии мышц бедра у спортсменов после реконструкции передней крестообразной связки коленного сустава / В. В. Арьков, О. Н. Миленин, З. Г. Орджоникидзе // *Лечебная физкультура и спортивная медицина*. – 2011. – № 12 (96). – С. 23-26.
2. Гаркави А. В. Купирование острого болевого синдрома у пациентов с патологией опорно-двигательной системы в раннем посттравматическом и послеоперационном периодах / А. В. Гаркави, Л. Л. Силин, А. Е. Семевский // *Врач*. – 2006. – № 13. – С. 40-44.
3. Годзенко А. А. Применение мазевых форм НПВП в комплексной терапии болевых синдромов / А. А. Годзенко // *Рус. мед. журн.* – 2006. – № 8. – С. 618-620.
4. Гуськова Т. А. Токсикология лекарственных средств / Т. А. Гуськова. – М.: Рус. врач, 2003. – 154 с.
5. Западнюк И. П. Лабораторные животные: разведение, содержание, использование в эксперименте / И. П. Западнюк, В. И. Западнюк, С. А. Захария. – К.: Вища школа, 1983. – 552 с.
6. Зорин Е. Б. Изучение эфирного масла розмарина лекарственного / Е. Б. Зорин, А. А. Сорокина // *Фармация*. – 2007. – № 6. – С. 14-16.
7. Коваленко В. М. Експериментальне вивчення токсичної дії потенційних лікарських засобів: [метод. рекомендації] / В. М. Коваленко, О. В. Стефанов, Ю. М. Максимов, І. М. Трахтенберг; за ред. чл.-кор. НАМН України О. В. Стефанова. – К.: Авіценна, 2001. – С. 74-97.
8. Лапач С. Н. Статистические методы в медико-биологических исследованиях с использованием

- Excel / С. Н. Лапач, А. В. Чубенко, П. Н. Бабич. – 2-е изд., перераб. и доп. – К.: МОРИОН, 2001. – 408 с.
9. Науково-практичні рекомендації з утримання лабораторних тварин та роботи з ними / [Ю. М. Кожем'якін, О. С. Хромов, М. А. Філоненко, Г. А. Сайфетдінова]. – К.: Авіценна, 2002. – 156 с.
  10. Основные методы статистической обработки результатов фармакологических экспериментов: [руководство по эксперимент. (доклин.) изучению новых фармакол. веществ] / Под общ. ред. чл.-кор. РАМН проф. Р. У. Хабриева. – 2-е изд., перераб. и доп. – М.: ОАО «Изд-во «Медицина», 2005. – С. 763-826.
  11. Пат. 80917 Україна (UA), МПК (2013.01), А 61 К 9/06 (2006.01), А 61 К 35/00. Гель для місцевого лікування запальних захворювань опорно-рухового апарату на основі продуктів бджільництва / О. С. Шпичак, О. І. Тихонов, І. І. Баранова; заявник і патенто-власник Шпичак О. С. – № у 2013 00514. – Заявл.: 15.01.2013. Опубл.: 10.06.2013. – Бюл. № 11. – 4 с.
  12. Радько І. М. Порівняльне вивчення знеболювальної дії місцевих анестетиків / І. М. Радько, А. І. Радько, Н. Б. Олевська, М. Х. Трофімчук // Медицина транспорту України. – 2005. – № 3. – С. 79-83.
  13. Реброва О. Ю. Статистический анализ медицинских данных. Применение пакета прикладных программ STATISTICA / О. Ю. Реброва. – М.: МедиаСфера, 2006. – 312 с.
  14. Халафян А. А. STATISTICA 6. Статистический анализ данных: [учеб.]. – 3-е изд. – М.: ООО «Бином-Пресс», 2007. – 512 с.
  15. Цурко В. В., Боль как периферический феномен дорсопатии: приоритет местной терапии / В. В. Цурко, О. А. Шавловская, Н. В. Малышева // Рус. мед. журн. – 2013. – № 21. – С. 1051-1058.
  16. Чичасова Н. В. Местная терапия заболеваний опорно-двигательного аппарата / Н. В. Чичасова // Фарматека. – 2004. – № 7. – С. 66-69.
  17. Эвтаназия экспериментальных животных: [метод. рекоменд. по выведению животных из эксперимента]. – М.: Медицина, 1985. – 13 с.
  18. Bijlsma J. W. Strategies for the prevention and management of osteoarthritis of the hip and knee / J. W. Bijlsma, K. A. Khahr // Best Pract. Res. Clin. Rheumatol. – 2007. – Vol. 21, № 1. – P. 59-76.
  19. Edwards R. R. Individual differences in endogenous pain modulation as a risk factor for chronic pain / R. R. Edwards // *Neurol.* – 2005. – Vol. 65. – P. 437-443.
  20. European convention for the protection of vertebrate animals used for experimental and other scientific purposes // Council of European. – Strasbourg, 1986. – № 123. – 51 p.
  21. Hootman J. M. Epidemiology of Collegiate Injuries for 15 Sports: Summary and Recommendations for Injury Prevention Initiatives / J. M. Hootman, R. Dick, J. Agel // *J. Athl. Train.* – 2007. – Vol. 42, № 2. – P. 311-319.
  22. Mackey A. L. Use of anti-inflammatory medication in healthy athletes – no pain, no gain? / A. L. Mackey // *Scand. J. Med. Sci. Sports.* – 2007. – Vol. 17, № 6. – P. 613-614.
  23. Michael W. P. The Epidemiology, Etiology, Diagnosis and Treatment of Osteoarthritis of the Knee / W. P. Michael // *Dtsch. Arztebl. Int.* – 2010. – № 107. – P. 152-162.
  24. Owen A. L. Effect of an Injury Prevention Program on Muscle Injuries in Elite Professional Soccer / [Owen A. L., Wong D. P., Dellal A. et al.] // *J. of Strength & Conditioning Res.* – 2013. – Vol. 27, № 12. – P. 3275-3285.
  25. Schneider S. Sports injuries: population based representative data on incidence, diagnosis, sequelae, and high risk groups / S. Schneider, B. Seither, S. Tonges, H. Schmitt // *Br. J. Sports Med.* – 2006. – Vol. 40, № 4. – P. 334-339.
  26. Sobhani S. Epidemiology of ankle and foot overuse injuries in sports: A systematic review / S. Sobhani, R. Dekker, K. Postema, P. U. Dijkstra // *Scand. J. Med. Sci. Sports.* – 2013. – Vol. 23, № 6. – P. 669-686.
  27. Tichonov A. I. Teoria i praktyka wytwarzania leczniczych preparatów propolisowych / [A. I. Tichonov, T. G. Jarnych, W. P. Czernych et al.]. Pod red. akad. A. I. Tichonowa. Redaktor wydania polskiego prof. dr hab. Bogdan Kedzia // Drukarnia «Marka». – Krakow, 2005. – 274 s.
  28. Vyazovska O. V. Structural and Functional Peculiarities of Cold Receptors / O. V. Vyazovska, V. K. Mazalov, A. M. Kompaniets // *Problems of Cryobiol.* – 2009. – Vol. 19, № 4. – P. 461-472.

**УДК 615.015.35:638.135:615.216.2:615.454.1:613.65****О. С. Шпичак, Л. В. Яковлева, О. Н. Шаповал****ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЕ ОБОСНОВАНИЕ БЕЗОПАСНОСТИ НОВОГО КОМБИНИРОВАННОГО ГЕЛЯ  
ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ МИКРОТРАВМ В СПОРТИВНОЙ МЕДИЦИНЕ**

Проведено исследование по изучению безопасности нового лекарственного апипрепарата в форме геля путем определения  $LD_{50}$  в процессе изучения острой токсичности. Установлено, что после однократного кожного нанесения и внутрижелудочного введения крысам нового комбинированного геля (НКГ) в дозе 22600 мг/кг и 5000 мг/кг соответственно признаков интоксикации и гибели животных в течение периода наблюдения не зарегистрировано, что не дает возможности установить  $LD_{50}$  для НКГ. Согласно токсикологической классификации веществ установлено, что НКГ при наружном нанесении относится к VI классу токсичности: относительно безвредных веществ, а при внутрижелудочном введении – к V классу токсичности: практически нетоксичных веществ. В условиях применения НКГ в указанных дозах, почти в сто раз превышающих терапевтические, новый комбинированный гель имеет высокий профиль безопасности и широкие возможности для применения в медицинской практике и спортивной медицине и является перспективным лекарственным средством для внедрения в промышленное производство.

**Ключевые слова:** безопасность; продукты пчеловодства; местные анестетики; новый комбинированный гель; спортивная медицина; острая токсичность

**UDC 615.015.35:638.135:615.216.2:615.454.1:613.65****O. S. Shpychak, L. V. Yakovleva, O. N. Shapoval****EXPERIMENTAL SUBSTANTIATION OF SAFETY OF NEW COMBINED GEL FOR TREATMENT  
OF MICROTRAUMAS IN SPORTS MEDICINE**

During investigation of acute toxicity by determining the  $LD_{50}$  of a new combined gel (NCG), which includes bee products, its safety was studied. NCG after a single dermal application and intragastric administration by rats at doses of 22 600 mg/kg and 5000 mg/kg respectively signs of intoxication and death of the animals during the observation period were not registered, which makes it impossible to establish the  $LD_{50}$  for the NCG. According to the toxicological classification of substances found that the NCG as topically relates to toxicity class VI: relatively harmless substances, while by intragastric administration – to V toxicity class: practically non-toxic substances. By application NCG at the indicated doses, nearly a hundred times higher than therapeutic, new combined gel has a high safety profile and opportunities for application in medical practice and sports medicine and is a promising drug for introduction into industrial production.

**Key words:** safety; bee products; local anesthetics; new complex gel; sports medicine; the acute toxicity

Адреса для листування:

61002, м. Харків, вул. Пушкінська, 53.

Тел. (0572) 67-91-84, (050) 400-75-82.

E-mail: shpichak\_oleg@ukr.net.

Національний фармацевтичний університет

Надійшла до редакції 29.01.2014 р.