

УДК 615.454.1:615.281:578.81

Л.С. СТРЕЛЬНИКОВ, М.М. ТКАЧ, О.П. СТРИЛЕЦЬ, О.А. ЄРЕЩЕНКО, Г.І. КАБАЧНИЙ
Національний фармацевтичний університет

ДОСЛІДЖЕННЯ ГОСТРОЇ ТОКСИЧНОСТІ ГЕЛЮ З БАКТЕРІОФАГОМ СТАФІЛОКОКОВИМ

Досліджена гостра токсичність гелю з бактеріофагом стафілококовим методом одноразового нанесення на поверхню шкіри мишей. В результаті дослідження встановлено, що гель з бактеріофагом стафілококовим не володіє токсичною дією і відноситься до речовин VI класу токсичності.

Ключові слова: бактеріофаг стафілококовий; гель; гостра токсичність

ВСТУП

Основу сучасної фармакотерапії стафілококових уражень шкіри займають препарати, які містять антимікробні, ранозагоювальні, проти-запальні речовини, що чинять комплексну дію на патологічний процес. Аналіз номенклатури сучасних лікарських засобів для місцевої фармакотерапії стафілококових піодермій показав, що більшість препаратів містить антибіотики та антимікробні речовини [4, 8]. Застосування таких препаратів має багато переваг, проте необхідно враховувати їх антибактеріальний спектр. Також слід враховувати, що багато штамів мікроорганізмів мають резистентність до дії антибіотиків [6, 7]. Окрім того антибіотики, які входять до складу сучасних м'яких лікарських засобів, можуть викликати алергічні реакції, мають низьку селективність і токсичність дії. Їх застосування є обмеженим для деякої категорії пацієнтів (у новонароджених, жінок під час лактації та ін.) [1, 6].

Останнім часом перспективними для вирішення поставленої проблеми є використання бактеріофагів для лікування стафілококових інфекцій шкіри і створення на їх основі сучасних лікарських засобів [1, 6]. Бактеріофаги — це віруси, які внаслідок своєї життєдіяльності призводять до лізису бактеріальної клітини [1]. Бактеріофаги мають багато переваг перед антибіотиками: вони безпечні, високоселективні, не призводять до розвитку побічних та алергічних реакцій з боку макроорганізму, не мають проти-показань [6]. Але незважаючи на всі переваги фагових препаратів на сьогодні, вони мають обмежений асортимент лікарських форм, що зву-жує спектр їх застосування [6].

Особливо перспективною при лікуванні стафілококових піодермій є м'яка лікарська форма

з бактеріофагом стафілококовим, яка була розроблена співробітниками кафедри біотехнології Національного фармацевтичного університету.

Розробка нових лікарських засобів на основі відомих раніше субстанцій включає використання допоміжних речовин, які самі по собі та в комбінаціях можуть спричинити токсичну дію на макроорганізм [2, 5]. Тому метою даної роботи було дослідження гострої токсичності м'якої лікарської форми з бактеріофагом стафілококовим у вигляді гелю.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Досліджувався гель з бактеріофагом стафілококовим під умовною назвою «Піофаг-гель», який містить у своєму складі віріони бактеріофагастафілококового, карбопол, макрогол 1500. Гостру токсичність «Піофаг-гелю» вивчали при одноразовому нашкірному нанесенні мишам, вирощеним на стандартному раціоні в розпліднику віварію Центральної науково-дослідної лабораторії НФаУ. Вибір доз проводили відповідно до методичних рекомендацій [3, 5]. Лімітуючим показником при визначенні гострої токсичності була обрана максимальна доза шостого класу токсичності (відносно нешкідливі речовини) з урахуванням шляху введення, а саме при нашкірному нанесенні — 22600 мг/кг. В експерименті використано 8 мишей масою 20,0–24,0 г. Тест-зразок гелю з бактеріофагом наносили в дозі 22600 мг/кг на вистрижену ділянку шкіри тварин розміром 35 см², що складає приблизно 70 % від площі шкірних покривів мишей. Спостереження за тваринами проводили протягом 2 тижнів відповідно до методичних рекомендацій [3, 5].

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Результати дослідження гострої токсичності показали, що після одноразового нашкірного нанесення препарату «Піофаг-гель» у дозі

22600 мг/кг протягом 2-тижневих спостережень не було виявлено інтоксикації у мишей.

Тварини були охайними, активними, мали задовільний апетит, реагували на звукові і світлові подразники, процеси сечовиділення і дефекації були в нормі, порушення дихання та судоми не спостерігалися. Рефлекторна збудливість у всіх тварин була в нормі. Шкіра тварин також була в нормі. Усі тварини до кінця експерименту залишались активними. Загибелі тварин не відбувалося.

Згідно з методикою вивчення гострої токсичності для оцінки токсичного впливу препарату на організм тварин проводили дослідження динаміки маси тіла тварин. Отримані результати порівнювали з динамікою маси тіла інтактної групи, тварини якої не отримували досліджуваного препарату і відповідали тваринам дослідних груп за віком (табл. 1).

Дослідження маси тіла в динаміці показало, що в групах тварин після нашкірного застосування «Піофаг-гелю» протягом терміну спостереження відбувається незначне коливання маси тіла. Проте ці показники не мають статистично значущих відмінностей від групи тварин інтактного контролю.

Після закінчення терміну спостереження (14 діб) був проведений розтин та макроскопічний огляд внутрішніх органів тварин. Під час розтину при дослідженні внутрішніх органів тварин не виявлено ознак інтоксикації або ін-

ших проявів патологічних процесів. За розміром, кольором, консистенцією, а також розташуванням внутрішні органи тварин не виходили за межі норми та не відрізнялися від внутрішніх органів групи інтактних тварин. З боку масових коефіцієнтів внутрішніх органів тварин видимої патології не виявили, про що свідчать дані масових коефіцієнтів внутрішніх органів тварин (табл. 2).

ВИСНОВКИ

Експериментально вивчена гостра токсичність дії гелю з бактеріофагом стафілококовим. Доведено, що гель з бактеріофагом стафілококовим відноситься до речовин VI класу токсичності (відносно нетоксичні речовини).

ПЕРЕЛІК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ ІНФОРМАЦІЇ

1. Адамс М. Бактеріофаги / Адамс М. — М.: Изд-во Иностран. лит., 1961. — 397 с.
2. Державна фармакопея України / Державне підприємство «Науково-експертний фармакопейний центр». — 1-е вид. — Х.: РІРЕГ, 2001. — 556 с.
3. Коваленко В. М. Експериментальне вивчення токсичної дії потенційних лікарських засобів : Доклінічні дослідження лікарських засобів: [метод. рекомендації] / [В.М. Коваленко, О.В. Стефанов, Ю.М. Максимов та ін.] — К., 2001. — С. 74-97.

Таблиця 1

ДИНАМІКА МАСИ ТІЛА ТВАРИН ПРИ ВИВЧЕННІ ГОСТРОЇ ТОКСИЧНОСТІ «ПІОФАГ-ГЕЛЮ» ПРИ НАШКІРНОМУ ЗАСТОСУВАННІ В ДОЗІ 22600 МГ/КГ

Вид та стать тварин	Групи тварин	Динаміка маси тіла, г			
		вихідні дані	3 доби	7 діб	14 діб
Миші (самиці)	Піофаг-гель	22,37±0,43	22,93±0,59	24,40±1,12	25,23±1,37
	Інтактний контроль	21,77±0,43	22,40±0,65	23,78±0,88	25,02±1,18

Примітка. n=8.

Таблиця 2

МАСОВІ КОЕФІЦІЄНТИ ВНУТРІШНІХ ОРГАНІВ ТВАРИН ($\bar{x} \pm S_x$) ПРИ ВИВЧЕННІ ГОСТРОЇ ТОКСИЧНОСТІ «ПІОФАГ-ГЕЛЮ» ПРИ НАШКІРНОМУ ЗАСТОСУВАННІ В ДОЗІ 22600 МГ/КГ

Показник		Масовий коефіцієнт органу, %	
		піофаг-гель	інтактний контроль
Миші (самиці)			
Печінка		4,90±0,18	4,49±0,18
Нирки	прав.	0,51±0,03	0,50±0,03
	лів.	0,51±0,03	0,50±0,02
Легені		0,87±0,05	0,88±0,04
Наднирники		0,06±0,01	0,04±0,01
Серце		0,48±0,01	0,47±0,01
Селезінка		0,66±0,09	0,89±0,21
Тимус		0,30±0,03	0,29±0,03

Примітка. n=8.

4. Нажмутдинова Д.К. Рациональный выбор антибиотикотерапии при пиодермиях / Д.К. Нажмутдинова, Т.В. Таха // Дерматол. Косметол. и пластическая хирургия. — 2008. — Т. 16, №8. — С. 552-555.
5. Стефанов О.В. Доклінічні дослідження лікарських засобів / [О.В. Стефанов, Н.В. Литвинова, М.А. Філоненко-Патрушева, С.Б. Французова та ін.]. — К.: Авіценна, 2001. — 528 с.
6. Функнер Е.В. Микробиологические и технологические аспекты разработки комплексного препарата бактериофагов: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. — Пермь, 2007. — 23 с.
7. Alanis A.J. Resistance to antibiotics: are we in the post-antibiotic era / A. J. Alanis // Archives of medical res. — 2005. — № 36. — P. 697-705.
8. Cislo M. Bacteriophage treatment of suppurative skin infection / M. Cislo, M. Dabrowski, D. Weber-Dabrowska // Archivum immunol. et therapiae experimentalis. — 1987. — Vol. 35, № 2. — P. 175-183.

УДК 615.454.1:615.281:578.81

Л.С. Стрельников, М.Н. Ткач, О.П. Стрилец, О.А. Ерещенко, Г.И. Кабачный

ИССЛЕДОВАНИЕ ОСТРОЙ ТОКСИЧНОСТИ ГЕЛЯ С БАКТЕРИОФАГОМ СТАФИЛОКОККОВЫМ

Исследована острая токсичность геля с бактериофагом стафилококковым методом однократного нанесения на поверхность кожи мышей. В результате исследования установлено, что гель с бактериофагом стафилококковым не обладает токсическим действием и относится к веществам VI класса токсичности.

Ключевые слова: бактериофаг стафилококковый; гель; острая токсичность

UDC 615.454.1:615.281:578.81

L.S. Strelnikov, M.M. Tkach, O.P. Strilets, O.A. Ereshchenko, G.I. Kabachniy

STUDY OF ACUTE TOXICITY OF THE GEL WITH BACTERIOPHAGES STAPHYLOCOCCUS

The acute toxicity of the gel with bacteriophages staphylococcus by a one-time application to the skin of mice has been investigated. The study found that the gel with bacteriophages staphylococcus has not toxic effect and is a substance of Class VI toxicity.

Key words: bacteriophages staphylococcus; gel; acute toxicity

Адреса для листування:

61002, м. Харків, вул. Мельникова, 12.

Кафедра біотехнології

Тел. (057) 706-47-87

Надійшла до редакції:

12.04.2011