

УДК: 615.252.349.7:615.076.9:59

М.В. МАРЧЕНКО, А.Л. ЗАГАЙКО, Т.В. КРУТСЬКИХ

*Національний фармацевтичний університет***ВИВЧЕННЯ ТОКСИЧНИХ ВЛАСТИВОСТЕЙ
ГРАНУЛ СУМІШІ ДІАКАМФ: ГЛІСУЛЬФАЗІД (1:1)**

Статтю присвячено токсикологічному дослідженню гранул суміші діакампф : глісульфазід (1:1). Досліди проведені на щурах обох статей.

З'ясовано, що досліджувані сполуки не виявляють токсичного впливу на функції життєво важливих органів та систем організму дослідних тварин при тривалому застосуванні.

Ключові слова: діакампф, глісульфазид, гостра та хронічна токсичність.

ВСТУП

Крім високої фармакологічної активності, однією з найважливіших вимог до лікарських препаратів є їх безпека. Важливо, щоб препарати, які використовуються з терапевтичною метою, демонстрували мінімальний негативний вплив на стан і функції систем, органів і організм в цілому. Тому вивчення токсичних властивостей перспективних лікарських засобів є важливим етапом до клінічних досліджень.

Метою першого етапу досліджень було з'ясування характеру і виразності можливого негативного впливу розробленого препарату «Гліакамф» на організм експериментальних тварин, що передбачало вивчення гострої токсичності з визначенням середніх летальних доз (ЛД₅₀) при внутрішньошлунковому введенні.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕНЬ

На першому етапі вивчення гострої токсичності досліджуваного лікарського засобу проводили на безпородних мишах, при внутрібрюшинному введенні.

Експерименти за попереднім вивченням гострої токсичності гранул даного препарату були проведені за експрес-методом Пастушенко Т.В. [1] на 20 нелінійних статевозрілих мишах-самцях масою 18-25г.

Експериментальні тварини були розподілені на 4 експериментальні групи: тваринам першої групи вводили досліджуваний препарат в дозі 500 мг/кг, тваринам другої, третьої та четвертої групи - 1000, 3000, 5000 мг/кг відповідно.

Спостереження за загальним станом і поведінкою піддослідних тварин проводили про-

тягом 14 днів, включаючи зовнішній вигляд, особливості поведінки, інтенсивність і характер руху, стан шорстки та інші показники.

**РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕНЬ
ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ**

Результати експериментальних досліджень з вивчення гострої токсичності наведені в табл. 1.

Таблиця 1

**ВИВЧЕННЯ ГОСТРОЇ ТОКСИЧНОСТІ
КАПСУЛ «ГЛІАКАМФ»
ПРИ ВНУТРІШНЬОШЛУНКОВОМУ
ВВЕДЕННІ (N = 5)**

Група	Доза, мг/кг	Вижило	Загибло
1	500	5	0
2	1000	5	0
3	3000	5	0
4	5000	5	0

При внутрібрюшинному введенні ЛД₅₀ встановити не вдалося, оскільки навіть введення максимальної дози 5000 мг/кг не супроводжувалося загибеллю тварин.

Слід також зазначити, що в раніше проведених експериментах було показано, що загибель тварин не настає після внутрішньошлункового введення глісульфазиду в дозі 10000 мг/кг, а ЛД₅₀ для діакампфу складає 149 000 мг/кг.

Експериментальні дослідження показали, що у тварин першої та другої груп після внутрібрюшинного введення препарату в дозах 500 і 1000 мг/кг, відповідно, протягом 1 години після введення спостерігали ознаки занепокоєння, у деяких тварин незначне пригнічення локомоції. Описані явища зникали протягом 2-х годин.

© О.С. Шличак, Л.В. Яковлева, О.М. Шаповал, 2012

Ознак інтоксикації не спостерігалось. Всі тварини вижили.

У тварин 3 та 4 груп, яким вводили субстанцію в дозах 3000 і 5000 мг/кг, відповідно, протягом перших годин спостерігалось незначне пригнічення рухової активності, відсутність апетиту. Деякі тварини настобурчилися. Всі перераховані ознаки цілком зникли протягом доби, і протягом наступних 13-ти діб стан тварин був нормальним.

В кінці експерименту у всіх піддослідних тварин шорстка була блискучою, апетит нормальним, тварини залишалися рухливими.

Оскільки в дослідях на мишах не спостерігалась загибель тварин, подальше вивчення токсичності проводили на безпородних щурах-самцях масою 180-230 г. Досліджуваний препарат вводили внутрішньошлунково в максимальній дозі досліджуваного діапазону (5000 мг/кг). Результати дослідження показали, що внутрішньошлункове введення розробленого лікарського засобу в дозі 5000 мг/кг не приводило до загибелі тварин. Зазначалося зменшення рухової активності, відмова від прийому їжі, інших ознак інтоксикації не відзначалося. Зазначені порушення зникали протягом доби.

Таким чином, визначити LD_{50} для розробленого препарату «Гліакамф» при внутрішньошлунковому введенні не вдалося, що свідчить про низьку токсичність досліджуваного засобу. Беручи до уваги, що LD_{50} досліджуваного препарату не перевищує 5000 мг/кг (визначити LD_{50} не вдалося), його можна віднести до IV класу токсичності - щодо «нетоксичні сполуки» за класифікацією К.К. Сидорова [2].

Вивчення хронічної токсичності розробленого препарату проводили згідно з вимогами Фармакологічного центру протягом 6 місяців на щурах (20 тварин) масою 185-275 г при щоденному внутрішньошлунковому введенні лікарського засобу.

Про хронічну токсичність препарату судили, перш за все, за станом інтегральних показників, що відображають рівень метаболічних процесів: маси тіла щурів і внутрішніх органів з подальшим розрахунком їх вагових коефіцієнтів. Після закінчення хронічного досвіду щурів виводили з експерименту з дотриманням правил гуманного поводження з лабораторними тваринами. Внутрішні органи (легені, серце, печінка, селезінка, наднирники, нирки) зважували для визначення коефіцієнтів їх маси, після чого фрагменти цих органів, а також шлунка, тонкого кишківника брали для патоморфологічного дослідження.

Після забою в крові тварин визначали вміст загального білка, рівень сечовини [3]. Активність аланінамінотрансферази (АлАТ) та аспар-

татамінотрансферази (АсАТ) в сироватці крові тварин визначали за допомогою стандартних наборів реактивів фірми Felicit.

Отримані результати представлені в табл. 2. Таблиця 2

ЗМІНА МАСИ ТІЛА ТВАРИН ПРИ ВИВЧЕННІ ХРОНІЧНОЇ ТОКСИЧНОСТІ ПРЕПАРАТУ «ГЛІАКАМФ»

	Інтакт	Тривалість введення	
		3 міс	6 міс
Контроль		254,7±25,3*	269,8±20,6*
«Гліакамф»	206,3±18,9	174,4±15,5 ***	219,9±36,5 ***

Примітка: * – $P < 0,05$ в порівнянні з інтактом, ** – $P < 0,05$ щодо контролю, *** – $P < 0,05$ порівняно з 3 міс.

В умовах 6-місячного введення досліджуваного препарату загибелі щурів не відзначено. Їх загальний стан (вид, поведінка, харчова активність) не змінювався. Маса щурів протягом досліду наростала і до кінця дослідження збільшилася на 30,5% у контролі та на 25,8% у досліді.

Функціональний стан внутрішніх органів в цілому відображають коефіцієнти їх маси. Результати представлені в табл. 3.

Таблиця 3

КОЕФІЦІЄНТ МАСИ ВНУТРІШНІХ ОРГАНІВ ЩУРІВ ПРИ ВИВЧЕННІ ХРОНІЧНОЇ ТОКСИЧНОСТІ ПРЕПАРАТУ «ГЛІАКАМФ» (ММОЛЬ / Л, М ± М, N = 5)

Внутрішній орган	Інтакт	«Гліакамф»
Легені	7,0±0,49	6,5±0,22
Серце	3,6±0,17	3,6±0,47
Печінка	34,9±1,60	34,1±0,97
Нирки	7,2±0,48	7,1±0,39
Селезінка	3,8±0,36	3,9±0,14
Наднирники	0,17±0,02	0,16±0,02

Встановлено, що коефіцієнти маси внутрішніх органів щурів (м органа/м криси x 1000), яким вводили досліджуваний препарат, суттєво не відрізнялися від контролю (табл. 3).

У крові експериментальних тварин також визначали вміст загального білка, сечовини, активність АлАТ і АсАТ. Результати представлені в табл. 4.

Як видно з результатів досліджень, тривале застосування препарату супроводжується активацією амінотрансфераз на 8-10%, що побічно свідчить про феномен слабого гепатоцитоліза. Однак інші показники були в межах норм і не відрізнялися від інтактних значень. Зважаючи на відсутність смертності тварин в дослідних групах розрахувати коефіцієнт кумуляції не представляється можливим.

Таблиця 4

**ПОКАЗНИКИ КРОВІ БІЛИХ ЩУРІВ
ПРИ ВИВЧЕННІ ХРОНІЧНОЇ
ТОКСИЧНОСТІ ПРЕПАРАТУ «ГЛІАКАМФ»
(ММОЛЬ / Л, М ± М, N = 5)**

Показник	Інтакт	«Гліакамф»
Загальний білок, г/л	66,9±2,94	67,5±3,21
Сечовина, мМ/л	4,5±0,47	4,2±0,32
АсАТ, Е/л	45±3,34	53±2,29*
АлАТ, Е/л	39±2,17	47±2,4*

Примітка: * - P <0,05 в порівнянні з інтактен

Таким чином, на підставі проведених досліджень можна зробити висновок щодо хронічної токсичності розробленого лікарського засобу. Встановлено, що введення розробленого препарату «Гліакамф» протягом 6 місяців не викликало загибелі тварин. Досліджений препарат в хронічному досліді не надає токсичного ефекту, істотно не впливає на структуру органів і не впливає на гомеостаз організму.

ВИСНОВКИ

1. Вивчено гостру токсичність розробленого лікарського засобу «Гліакамф». Визначити ЛД₅₀ для препарату при внутрішньошлунковому введенні не вдалося, що свідчить про низьку токсичність досліджуваного засобу. Беручи до уваги, що ЛД₅₀ досліджуваного препарату не перевищує 5000 мг/кг, його можна віднести до IV класу токсичності – «нетоксичні сполуки» за класифікацією К.К. Сидорова.

УДК: 615.252.349.7:615.076.9:59

М.В. Марченко., А.Л. Загайко., Т.В. Крутских

Изучение токсических свойств гранул смеси диакамф:Глисульфазид (1:1)

Статья посвящена токсикологическому исследованию гранул смеси диакамф:глисульфазид (1:1). Опыты проведены на крысах самцах и самках.

Установлено, что исследуемая смесь не проявляет токсического действия на функции жизненно-важных органов и систем организма подопытных животных при длительном введении.

Ключевые слова: диакамф, глисульфазид, острая и хроническая токсичность.

UDK: 615.252.349.7:615.076.9:59

M.V. Marchenko., A.L. Zagayko., T.V. Krutskikh

STUDY OF TOXIC PROPERTIES OF DIACAMPH: GLISULPHAZIDE(1:1) MIXTURE GRANULES

The article is devoted to toxicological studies of diacamph: glisulphazide (1:1) mixture granules. Experiments have been conducted on rats of both sexes.

It has been found that compounds under study show no toxic effects on the functions of vital organs and systems of experimental animals at prolonged use.

Key words: diacamph, glisulphazide, acute and chronic toxicity.

Адреса для листування:
E-mail: kosmich_no_limit@inbox.ru

Надійшла до редакції:
23.11.2012