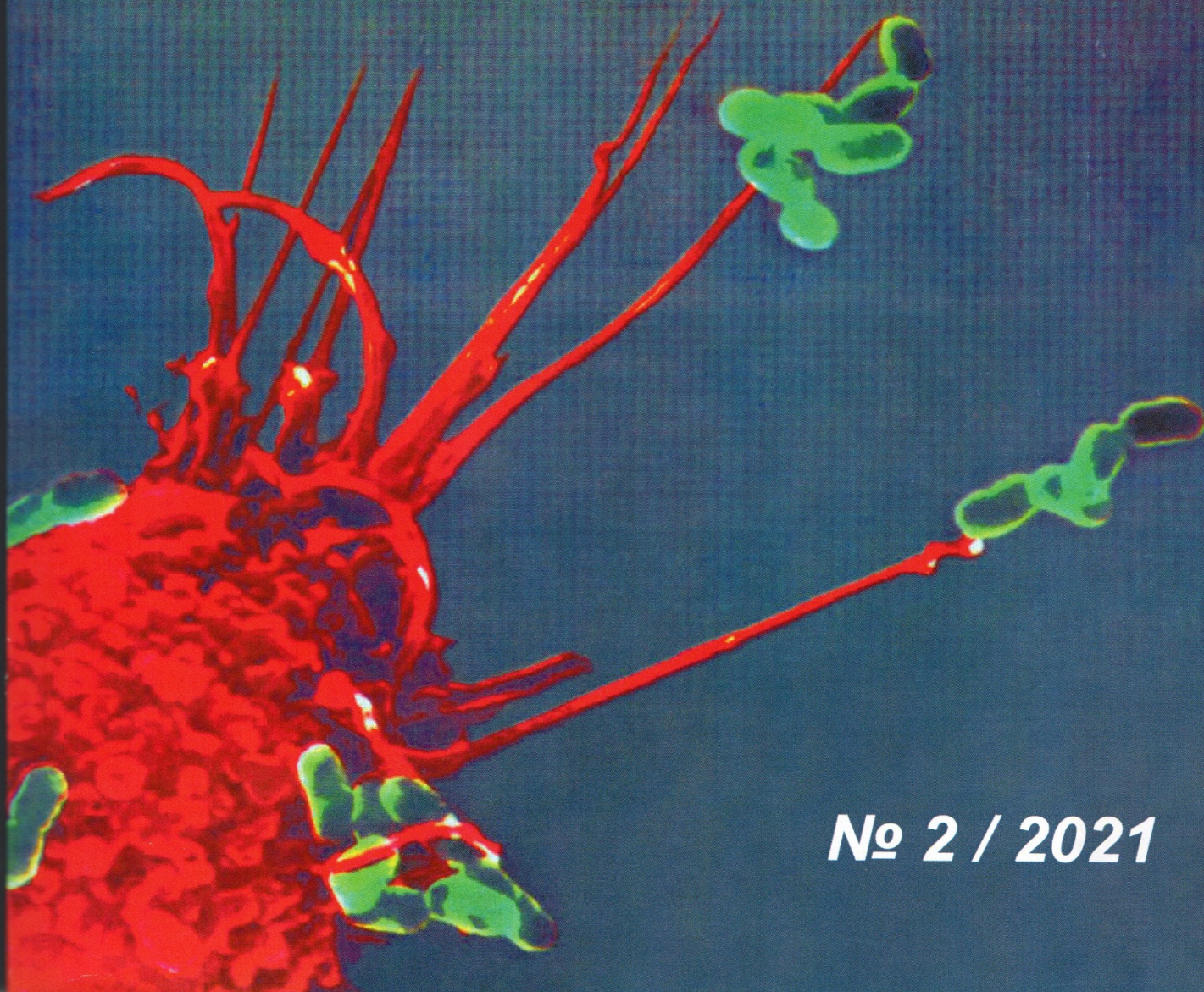


ISSN 2181-5534

---

# ИНФЕКЦИЯ, ИММУНИТЕТ И ФАРМАКОЛОГИЯ

---



№ 2 / 2021

## ИССЛЕДОВАНИЕ ОСТРОЙ ТОКСИЧНОСТИ И БЕЗВРЕДНОСТИ ПРЕПАРАТА ГЛИГИСЦИН

Ташпулатова Азизахон Дилшодовна, Султанова Раъно Хакимовна

Алиев Хабибулла Убайдуллаевич

*Ташкентский фармацевтический институт*

[aziza2505@mail.ru](mailto:aziza2505@mail.ru)

**Ключевые слова:** острая токсичность, резорбтивное, местно-действующее и аллергические свойства, безвредность.

**Введение.** При изучении нового лекарственного средства различного происхождения, необходимым условием является изучение острой токсичности и безопасности.

Доклинические испытания лекарственных средств включают в себя более глубокое изучение фармакологической активности и токсических свойств стандартизированных биологически активных соединений. При этом основное фармакологическое действие обусловлено присутствием в лекарственном средстве не одного активного компонента, а целого комплекса биологически активных веществ, который наряду с активными компонентами может включать токсические вещества [1,2]. Изучение токсического действия лекарственного средства на организм подразделяется на два направления: изучение общетоксического действия и изучение специфической токсичности (канцерогенности, мутагенности, репродуктивной токсичности, иммунотоксичности, аллергенности и т.п.) Согласно требованиям Надлежащей лабораторной практики, или Good Laboratory Practice (НЛП, или GLP) оценка общетоксического действия является обязательной для новых видов биологически активных соединений. При этом все испытуемые объекты подразделяются на шесть классов токсичности: от I класса (чрезвычайно токсичные; доза, вызывающая гибель половины животных, составляет менее 5 мг/кг при

интрагастральном (внутрижелудочном) введении) до VI (относительно безвредные, доза, вызывающая гибель половины животных) составляет более 5000 мг/кг при внутрижелудочном введении. Соответственно этим задачам исследование общетоксического действия подразделяется на два этапа: – изучение острой токсичности при однократном или дробном введении через короткие (не более 3–4) интервалы времени в течение суток; – изучение подострой и хронической токсичности при повторном длительном введении (продолжительности введения определяется предполагаемым курсом клинического применения [3–5]). На этапе изучения острой токсичности отбраковывают от 30 до 40 потенциально опасных объектов, что указывает на необходимость проведения данного этапа при доклиническом исследовании. При изучении острой токсичности рассчитывают переносимые, токсические и летальные дозы препарата и устанавливают причины наступления гибели животных.

**Целью** настоящей работы является изучение острой токсичности и безвредности смешаннолигандного координационного соединения глицирризиновой кислоты и гистидином – Глигисцин.

**Материалы и методы исследования.** Определение острой токсичности препарата проводили на 48 мышах обоего пола массой 18–20 г при внутрижелудочном оральном введении. Наблюдение за животными проводили в течение 14 дней. Готовили 10% суспензии препарата с добавлением 3% раствора крахмала. Водную суспензию препарата вводили в дозах от 1000 мг/кг до 5000 мг/кг. После однократного введения препаратное наблюдение вели в течение 2-х дней в лаборатории, и в последующие 2-х дней в условиях вивария. Учитывали общее поведение, рефлекторные реакции на звуковые и болевые раздражители, окраску шерсти, состояние слизистых оболочек, частоту дыхания, сердцебиение, двигательную активность и гибель мышей.

VI **Результаты и обсуждение.** Полученные результаты свидетельствуют о том, что введение препарата в дозе 1000 мг/кг существенных изменений в поведении мышей не вызывает, также не отмечается гибель животных. Введение препарата в дозе 2000 мг/кг вызывает небольшую токсичность и малоподвижность в поведении и сохраняется малоактивность в течение 1-2- более 3-суток. Наблюдается гибель двух из шести мышей. У перенёсших острую интоксикацию мышей в последующие дни особых изменений в поведении не отмечалось. Животные не погибали. После введения препарата в дозе 3000 мг/кг картина отравления аналогичная и гибель мышей наблюдается от 30 до 48-суток. От дозы 3000 мг/кг наблюдается гибель четырёх мышей из шести от первичной остановки дыхания. Дальнейшее наблюдение за выжившими после интоксикации мышами указывает на отсутствие летальных исходов. Введение препарата в дозе 4000 мг/кг вызывало аналогичную картину отравления, гибель наблюдалась у 100% мышей. Летальную дозу (LD<sub>50</sub>) субстанции препаратов высчитывали по методу Литчфилда и Уилкоксона в модификации З. Рота. На основании полученных результатов установлено, что острая токсичность (LD<sub>50</sub>) комплексов составляет 2210,0 (1872,8÷2607,8)мг/кг при P<0,05 и по классификации относится к малотоксичным соединениям.

**Местно-раздражающее действие** препарата исследования на животных, которым предварительно на спине стригли шерсть, а затем препарат наносили в виде порошка и концентрированного раствора (5%-10%) на кожу. Динамическое наблюдение в течение суток показало, что препарат местно-раздражающим действием (гиперемия, отёк, воспаление кожи) не вызывает. При исследовании местно-раздражающего действия препарата на слизистую оболочку глаза кролика однократно в конъюнктивальный мешок кролика капали 5% раствор (суспензия препарата) в количестве 1-2 капли. Затем оттягивали внутренний угол конъюнктивального мешка в течение 1 минуты, прижимали слезно-носовой



канал. Визуальное наблюдение за состоянием кроликов, а также за состоянием слизистой оболочки глаз животного показали, что препарат не вызывает каких-нибудь патологических изменений, типа гиперемии, слезоточивости, беспокойства или агрессивности со стороны животных.

Следовательно, препарат местно-раздражающим действием не обладает.

*Кожно-резорбтивное действие* препарата проводили на кроликах. Животных фиксировали, выстригали на спине шерсть и препарат в виде концентрированного 5% раствора суспензии наносили на выстриженный участок. При этом установлено, что изучаемый препарат при нанесении на кожу заметных изменений в виде отека, гиперемии не вызывает.

*Изучение аллергических свойств.* Для опытов брали морских свинок массой 450-500г. Число животных в опытных и контрольных группах составило по 10 штук. Перед опытом определяли концентрацию, которая вызывает реакцию нормальной кожи животного. Животных сенсибилизировали путем многократных (10-15) аппликаций вещества на один и тот же участок кожи в концентрации 5% (установленной в предварительном опыте). Наблюдениями установлено, после аппликаций на кожу, препарат всасываясь в кожу, не вызывает гиперемии, утолщения кожи или других признаков, указывающих на аллергизирующее действие препарата. Аппликации делали в направлении от шеи к хвосту. На поверхность кожи наносили 0,1 мл 5% раствора препарата, выдерживали 15 минут и удаляли. Через 14-21 день после последней аппликации на свежевыстриженном участке спины наносили разрешающую дозу изучаемого препарата в той же концентрации и в нескольких разведениях. Через 12-24 ч на месте аппликации не возникают аллергические реакции. Следовательно, препарат не обладает аллергизирующим эффектом.

*Изучение кумулятивных свойств.* При многократном поступлении через малые интервалы времени вещество может накапливаться в организме.

ликов, а также вызывать суммированные эффекты. Наблюдали за животными в течение 30-45 дней. Препараты в дозе составляющей 0,1 г ранее та гиперемии введенной однократной ЛД<sub>50</sub> вводили перорально в течение 5 дней. Дозы животных каждые последующие 5 дней дозу препарата повышали в 1,5 раза. Таким образом, к концу опыта вводили дозу достигающую 300 мг/кг.

Результаты проведенных исследований показывают, что в течение опыта гибель животных не отмечалась. Причем повышающую дозу и препарат животного хорошо переносили. Следовательно, изучаемый препарат мало токсичен и у животных существенных изменений не вызывает.

**Выводы.** Таким образом, установлено, что изученный препарат относится к малотоксичным соединениям, а также на основании проведенных исследований установлено, что Глигисцин не обладает раздражающим, кожно-резорбтивным, аллергическим и другими негативными свойствами.

#### Литература.

1. Руководство по экспериментальному (доклиническому) изучению новых фармакологических веществ / под общ. ред. Р.У. Хабриева. – 2-е изд., переработанное и доп. – М.: ОАО «Издательство «Медицина», 2005. – 832 с.
2. Руководство по проведению доклинических исследований лекарственных средств. Часть первая / Председатель редакционной комиссии А.Н. Миронов. – М.: Гриф и К, 2012. – 944 с.
3. Надлежащая лабораторная практика: Технический кодекс действующей добросовестной практики (ТКП) 125-2008 (02040). Утвержден приказом Министерства здравоохранения Республики Беларусь от 20.08.2008 г. №56.
4. Годовальников, Г.В. Современное 68 Вестник фармации №4 (62) / Г.В. Годовальников. – Брест: Брестская типография, 2008. – 520 с.

5.Абрашова Т.В., Гущин Я.А., Ковалева М.А., Рыбакова А.И., Селезнева А.И., Соколова А.П., Ходько С.В. Справочник. Физиологические биохимические и биометрические показатели нормы экспериментальных животных. СПб.: Изд-во «ЛЕМА», 2013. - 116 с.

## REZUME

**Gligiscin preparatining o'tkir zaharligini va zararsizligini o'rganishi**  
**Toshpo'latova Azizaxon Dilshodovna, Sultonova Ra'no Hakimovna**

**Aliyev Xabibulla Ubaydullaevich**

*Toshkent farmatsevtika instituti*

**aziza2505@mail.ru**

**Kalit sozlar:** otkir zaharlilik, rezortiv, mahaliy qitiqlovchi va allergik xususiyatlari.

Gligiscin preparatining o'tkirezaharligi va zararsizligi o'rganildi. Shu bilan birga, o'rganilgan preparat kamzaharli birikmalarga tegishli ekanligi, shuningdek, o'tkazilgan tadqiqotlar asosida Gligiscinning mahalliy qitiqlovchi xususiyati, rezorptivlik xususiyati, allergik va kumulyativ xususiyatlarga ega ekanligi aniqlandi.

## SUMMARY

**Acute toxicity study and harmful of the drug Gligiscin**

**Tashpulatova Azizaxon Dilshodovna, Sultanova Rano Hakimovna**

*Tashkent Pharmaceutical Institute*

**Aliyev Xabibulla Ubaidullaevich**

**aziza2505@mail.ru**

**Key words:** Acute toxicity, esorbtive, local irritating, and allergic and cumulative properties.

Acute toxicity and harmlessness of the drug Gligiscin was studied. At the same time, it was established that the studied drug belongs to low-toxic compounds.



also on the basis of the studies carried out, it was established that Gligiscin  
not have local irritating, skin-resorbitive, allergic and cumulative properties.

УДК 615.218.2454.2:543.422.3

## ИССЛЕДОВАНИЕ ФАРМАКОКИНЕТИЧЕСКИХ ПАРАМЕТРОВ СУППОЗИТОРИЕВ «ФЕНСУЛКАЛ»

Тиллаева Умида Махмуджановна,

Туляганов Рустам Турсунович

*Ташкентский фармацевтический институт*

[kamila-muhitdinova@mail.ru](mailto:kamila-muhitdinova@mail.ru)

**Ключевые слова:** фармакокинетика, фенсулгал, математическая  
эффективность, суппозитории.

Известно что, при разработке лекарственного средства  
важным фактором становится необходимость обеспечения  
полного высвобождения лекарственного вещества из  
образующего компонента, который устанавливается в опытах *in vitro*  
*in vivo*. Исследованы фармакокинетические свойства нестероидного  
противовоспалительного средства производного фенилглиоксиловой  
фенсулкала в суппозиториях. Данные исследования проводили  
разработанным методикам по обнаружению и выделению  
в биологической жидкости и по динамике высвобождения в  
*in vivo*. Найдено, что максимальная концентрация фенсулкала в  
достигается через 1 час. Установлена высокая степень корреляции.  
результаты о величине коэффициента корреляции  
существовавшие о существовании прямой зависимости между  
эффективностью выделения в опытах *in vitro* и его поступлением в кровь *in*  
ректального введения животным суппозитории. Для оценки  
фармакокинетики суппозиторий «Фенсулгал» рассчитывали, как и