

мг/кг. 1н-бензотриазол оказывает наиболее слабое действие на клубочково-канальцевую функцию.

Ранее нами было установлено, что антигипертензивный препарат моксонидин, селективный агонист имидазолиновых (I) рецепторов продолговатого мозга, стимулирует экскреторную функцию почек. Это свидетельствует о наличии в почках I-рецепторов.

Для выявления лигандного эффекта имидазола и 2-метилимидазола были использованы: моксонидин в дозе 5 мкг/кг, имидазол в дозе 10 мг/кг и 2-метилимидазол в дозе 2 мг/кг. Установлено, что моксонидин значительно увеличивает почечную экскрецию воды, натрия, калия и креатинина. При совместном введении моксонидина и имидазола водо- и электролитовывделительная реакция почек, вызываемая моксонидином, существенно ослабляется. 2-метилимидазол усиливает экскрецию воды, солей и креатинина при аналогичных условиях.

Таким образом, можно полагать, что 2-метилимидазолин является агонистом I-рецепторов, который в наибольшей степени возбуждает имидазолиновые рецепторы почек и ослабляет, вторично, канальцевую реабсорбцию, вызывая диуретический эффект. Противоположное влияние на рецепторы оказывает имидазол. Последний, по-видимому, является антагонистом I-рецепторов, препарат увеличивает канальцевый транспорт воды и электролитов, ослабляя диуретическую реакцию. Вещества 1,11-бис(1Н-имидазолил)-метанимин и 1,11-бис(2-метил-1Н-имидазолил)-метанимин видимо тоже обладают способностью влиять на имидазолиновые рецепторы почек. 1,2,4-триазол и 1н-бензотриазол оказывают неоднозначное действие на функцию почек, что дает основание полагать о неполном соответствии структуры препаратов со структурой рецепторов. Вопрос о локализации I-рецепторов в клубочково-канальцевом аппарате остается открытым.

#### Список литературы

1. Brown, EG. Ring Nitrogen and Key Biomolecules.// Kluwer Academic Press. – 1998; 2:127-132.
2. Дубищев А.В., Горай Е.А. Имидазолиновые рецепторы как регуляторы экскреторной функции почек. // Материалы VIII международной конференции, Минск. – 2010, ч.2. – С. 108-110.
3. Минушкина Л.О., Затеишиков Д.А., Сидоренко Б.А. Агонисты имидазолиновых рецепторов: применение в клинической практике. // Фарматека. – 2002, № 7/8. – С. 42-48.
4. Ernsberger P, Damon TH, Graff LM. et al. Moxonidine, a centrally acting antihypertensive agent, is a selective ligand for 11-imidazoline sites.// J Pharmacol Exper Ther. – 1993; 264 (1): 172-182.

#### SEARCH IMIDAZOLINE RECEPTOR LIGANDS KIDNEYS OF NITROGEN HETEROCYCLIC COMPOUNDS

Dubishchev A.V., Gorai E.A., Purygin P.P.

Diuretic effect and electrolits effect of 1,2,4-triazole, benzotriazole, imidazole, 2-methylimidazole, 1,11-bis (1H-imidazolyl)-metanimin, 1,11-bis (2-methyl-1H-imidazolyl)-metanimin, moxonidine and their combinations on imidazoline receptors of kidneys was studied.

Imidazoline receptors, secretory function of kidneys, imidazole, 2-methylimidazole, moxonidine.

#### ИЗУЧЕНИЕ ДОКЛИНИЧЕСКОЙ ОЦЕНКИ ТОКСИЧНОСТИ, БЕЗОПАСНОСТИ В ПРИМЕНЕНИИ НОВОГО ПРОТИВОВОСПАЛИТЕЛЬНОГО ПРЕПАРАТА НА ОСНОВЕ ТИЗОЛЯ ДЛЯ МЕСТНОГО И НАРУЖНОГО ПРИМЕНЕНИЯ

Емельянова И.В., Смирнова М.В., Ларсонов Л.П., Петров А.Ю.

ООО «ОЛИМП», г. Екатеринбург

ГБОУ ВПО УГМА Минздравсоцразвития России

Введение

В течение более десяти лет успешно используется для местного и наружного применения в различных областях медицины лекарственная композиция аптечного изготовления на основе препарата Тизоль, включающая диклофенак натрия и лидокаина гидрохлорид. Согласно статистике потребность в этой лекарственной композиции ежегодно возрастает. Это обуславливает необходимость выпуска нового противовоспалительного препарата на основе Тизоля (НПП) в промышленном объеме.

Согласно нормативной документации лекарственный препарат Тизоль гель для местного и наружного применения используется в качестве готового лекарственного средства и как основа для приготовления лекарственных средств, обладающая высокой пенетрирующей способностью. Состав НПП включает зарегистрированные и разрешенные к медицинскому применению лекарственные средства: Тизоль, диклофенак натрия, лидокаина гидрохлорид. Согласно п.2 ст. 13 ФЗ №61 «Об обращении лекарственных средств» государственной регистрации подлежат новые комбинации зарегистрированных ранее лекарственных препаратов. Для ее осуществления необходимо проведение доклинических и клинических исследований, разработка нормативно-технической документации для контроля качества НПП. Соответственно в рамках данной статьи определена цель – в условиях экспериментов на животных оценить токсичность, безопасность в применении нового противовоспалительного препарата на основе Тизоля для местного и наружного применения (НПП).

### Материалы и методы

Экспериментальные исследования токсичности и безопасности НПП проводили на теплокровных животных 4 видов обоего пола (белые крысы подтипа линии Wistar массой 170-260 г, белые мыши массой 23-25 г, морские свинки массой 320-350 г, кролики породы «Шиншилла» массой 2550-2650 г.). Животных распределяли в зависимости от вида эксперимента (таблица 1).

Таблица 1

Количество животных и их расположение по разделам работы

Раздел работы	Объект исследования			
	мыши	крысы	морские свинки	кролики
Острая токсичность	60	60	-	-
Хроническая токсичность и местное действие	-	120	-	12
Аллергизирующее действие	-	-	30	4
Общепармакологическое действие	-	120	-	8
Итого	60	300	30	24

Для изучения доклинической оценки токсичности, безопасности в применении НПП проводили следующие виды экспериментов: острая, субхроническая и хроническая токсичность; мутагенная активность; кумулятивные свойства; аллергизирующее действие; кожно-резорбтивное действие. Все исследования проводили согласно Руководству по экспериментальному (доклиническому) изучению новых фармакологических средств [2005 г.].

В экспериментальных условиях животные были разделены на 4 группы в зависимости от вида применяемого воздействия: одна группа – интактная (без воздействия), две группы – контрольные (дистиллированная вода и препарат Тизоль в виде геля и 50% водного раствора), одна группа – опытная (НПП в виде геля и 50% водного раствора). В экспериментах использовали внутрибрюшинный, внутрижелудочный и нахожий способы введения НПП и веществ контрольных групп. В желудок введение осуществлялось при помощи эластического зонда. Ножное нанесение в виде геля производили один раз в сутки на участок кожи с выстриженной шерстью размером 4×4 см – для крыс, 7×8 см – для кроликов.

Для оценки морфологических изменений тканей висцеральных органов (печень, почки, селезенка, сердце, лёгкие, желудок, щитовидная и поджелудочная железы, надпочечники), кожи и слизистых оболочек с места нанесения мази готовили

гистологические препараты после фиксации тканей 10% раствором формалина. Микрофотографии готовили с увеличением в 100, 140 или 200 раз.

### Результаты и обсуждение

В результате изучения оценки острой токсичности НПП показано, что при его однократном введении достоверных изменений со стороны исследуемых параметров крови (кроме числа эозинофилов) не произошло. Количество эозинофилов у этих животных уменьшилось на 4,8 – 14,8 %, что свидетельствует о снижении аллергизирующей настроенности. Биохимические показатели крови оставались в пределах нормальных величин. В течение 15–дневного наблюдения летальных исходов животных не проявилось. LD50 при однократном применении НПП определить не удалось из-за его малой токсичности. При оценке субхронической и хронической токсичности НПП показано, что общее состояние животных не отличалось от такового у интактных и животных контрольной группы. Все крысы были подвижны, прирост массы тела не отличался от такового у интактных особей. Оценка показателей периферической крови после применения НПП выявила стимуляцию эритропоэза. Так, увеличение числа эритроцитов даже через 2 недели после прекращения введения НПП составляло в сравнении с интактными животными на 13,4 – 30,5%, гемоглобина на 13,0 – 21,5%. Установлено увеличение резистентности эритроцитов на 2,8 – 12,5% и гематокрита на 4,4 – 17,2%. Существенных изменений лейкоцитарной формулы не происходило. Полученные показатели гексеналового сна выявили отсутствие какого-либо влияния на латентный период и продолжительность гексеналового наркоза при разных путях введения НПП. Токсичное влияние НПП на функции печени и почек отсутствует, что подтверждалось снижением уровня трансаминаз (аспартаттрансаминазы и аланинтрансаминазы) в сыворотке крови. На эндокринную систему НПП токсического влияния не оказывает, что подтверждалось лишь незначительным снижением содержания глюкозы в пределах нормальных величин. Оценка антиоксидантных свойств НПП выявила его корригирующее действие на процессы перекисного окисления липидов в печени животных. Это можно объяснить предположением о наличии у него мембраностабилизирующих свойств и способности непосредственно модулировать активность антиоксидантных ферментов в гепатоцитах.

В результате изучения оценки мутагенных свойств НПП показано, что в опытах с бактериальной тест-системой степень мутагенного эффекта оценивалась по бальной шкале «0» баллом. Анализ хромосомных повреждений на мышах показал отсутствие хромосомных aberrаций в клетках костного мозга при введении НПП в максимальном объеме (5000 мг/кг). Микроядерный тест на ретикулоцитах костного мозга мышей при внутрижелудочном введении НПП в различных дозах показал отсутствие увеличения количества микроядер в ретикулоцитах костного мозга мышей по сравнению с контролем. Частота появления микроядер в клетках животных обоего пола была также практически одинаковой.

При изучении кумулятивных свойств НПП показано, что индекс кумуляции при его пероральном и накожном приеме равен 1, что свидетельствует об отсутствии кумулятивных свойств этого препарата; не было выявлено и его аллергизирующего действия в области воздействия у всех животных после проведения метода накожных аппликаций - отсутствие изменений склеры, конъюнктивы, слезного протока в конъюнктивальной пробе. Показатели реакции специфического лизиса лейкоцитов были меньше уровня контроля. При оценке местного раздражающего действия НПП на кожу и слизистые возникновения зритемы и отека не наблюдалось. На основании этих данных НПП относится к «0» классу веществ (по пятибальной системе) по степени выраженности раздражающего действия на кожу и слизистые оболочки, а опасность сенсibilизации этим препаратом маловероятна.

В результате изучения оценки кожно-резорбтивного действия НПП с использованием методики «открытого поля» выяснено, что он не оказывает отрицательного влияния на поведенческие реакции крыс, связанные с функциональным состоянием центральной нервной системы.

При гистологическом исследовании органов и тканей деструктивных, некробиотических изменений не выявили ни в одном случае (в качестве примера см. рис. 1).

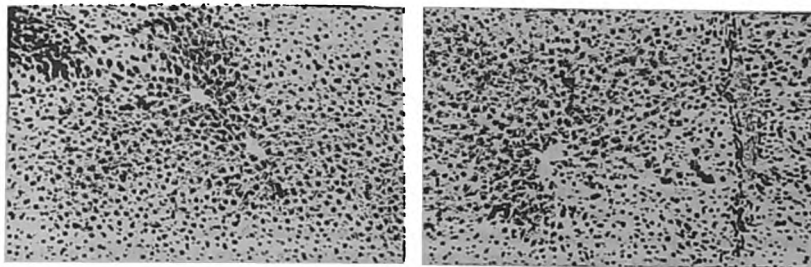


Рис. 1. Печень крысы контрольной группы (слева) и опытной группы (справа). Ув. x150

Весовые коэффициенты основных органов опытных животных не отличались от таковых у интактных.

#### **Выводы**

Данные, полученные в результате проведенных доклинических исследований, доказывают отсутствие токсичности, следовательно, подтверждают безопасность в применении нового противовоспалительного препарата на основе Тизоля для местного и наружного применения (НПП).

### **DOKLINICHESKAYA'S STUDYING OF THE ASSESSMENT OF TOXICITY, SAFETY IN APPLICATION OF THE NEW ANTI-INFLAMMATORY PREPARATION ON THE BASIS TIZOLYA FOR LOCAL AND EXTERNAL APPLICATION**

**I.V. Emelyanova, M.V. Smirnova, L.P. Larionov, A.U. Petrov**

Studying of pre-clinical evaluation of toxicity, safety in application of the new anti-inflammatory preparation on the basis Tizol for local and external application

**Abstract.** In the article are submitted data of pre-clinical studying confirming lack of toxicity and safety in application of the new anti-inflammatory preparation on the basis of Tizol

**Key words.** Tizol, anti-inflammatory preparation, pre-clinical studying.

### **ФАРМАКОКИНЕТИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ БИКОМПОНЕНТНОГО ПРОБИОТИЧЕСКОГО ПРЕПАРАТА**

**Забокряцкий Н.А., Ларюнов Л.П., Кривопапов С.А.**

*ГБОУ ВПО УГМА Минздравсоцразвития России,*

*Институт иммунологии и физиологии УрО РАН*

#### **Введение**

Многочисленные лекарственные формы, включающие в себя антимикробные средства для местного применения при лечении ожоговых ран должны обладать выраженными бактерицидными или бактериостатическими свойствами в отношении микроорганизмов, вызывающих инфекционный процесс и должны способствовать регенерации тканей и их эпителизации, не оказывать аллергизирующего действия и быть удобными для применения. Существующие в настоящее время химиотерапевтические препараты чаще всего не соответствуют всем вышеперечисленным требованиям [1].

Роль пробиотических бактерий в раневом инфекционном процессе неоднозначна. С одной стороны, они вырабатывают факторы патогенности [2-5]. Прежде всего к ним следует отнести инвазивность, т.е. способность микроорганизмов к внедрению в живые ткани. Классическим фактором инвазивности считается, например, гиалуронидаза стафилококков [2-5]. *Staphylococcus aureus* продуцирует белки, связывающиеся с белками матрикса, тканей и плазмы, такими как фибронектин, фибриноген, коллаген, эластин, плазминоген и др. Эти