

Syubaev R.D. Antiinflammatory activity of ibuprofen ortofena and their derivatives. Syubaev R.D., Mashkovskii M.D., Schwartz G.J. et al. Comparison of modern pharmacological activity of nonsteroidal antiinflammatory .

## **ИССЛЕДОВАНИЕ ОБЩЕТОКСИЧЕСКОГО ДЕЙСТВИЯ НОВЫХ БИОЛОГИЧЕСКИ АКТИВНЫХ МАТЕРИАЛОВ ДЛЯ ВОССТАНОВЛЕНИЯ КОСТНОЙ ТКАНИ И ОЦЕНКА ИХ ВЛИЯНИЯ НА ПРОЧНОСТЬ КОСТНОЙ ТКАНИ**

*Добринская М.Н.<sup>1\*</sup>, Ларионов Л.П.<sup>2</sup>, Блаженкова С.П.<sup>3</sup>, Брызжко Л.А.<sup>4</sup>*

*ГБОУ ВПО УГМУ*

**Введение.** Используемые в настоящее время для замещения котных дефектов и стимуляции процессов репаративной регенерации алло- или аутотрансплантаты не всегда отвечают требованиям предполагаемого эффекта и желаемого результата. Новые медицинские технологии восстановления костной ткани человека, повреждённой в результате заболеваний или травм, основаны на имплантировании в место дефекта пористых матриксов из биосовместимых материалов с культивированными в них остеообразующими клетками [1]. С течением времени происходит замещение такой конструкции костной тканью. При этом требования к материалу матрикса помимо биосовместимости с организмом должны также включать и согласованность во времени процессов резорбции и образования новой костной ткани. Таким образом, наиболее перспективными для такого применения являются материалы на основе фосфатов кальция, особенно гидроксиапатита. Синтетический гидроксиапатит  $\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6(\text{OH})_2$  (ГА) – широко распространенный материал, применяемый в медицине для лечения поврежденных костных тканей благодаря химическому и фазовому подобию неорганической составляющей костной ткани.

**Целью** нашей работы являлось исследование по оценке токсичности, безопасности применения, биосовместимости допированных гидроксиапатитов и влияние их на прочность костной ткани.

**Материалы и методы исследования.** Исследовались четыре состава гидроксипатитов: первый состав - Ca, P, Mg, Fe, K, Li; второй состав - Ca, P, Mg, Fe, Zn, K; третий состав- Ca, P, Mg, Fe, SiO<sub>2</sub>, четвёртый состав - Ca, P, Mg, Fe, Zn, Mn, Cu), представленных Л.Ф.Королёвой (Институт Машиноведения УрО РАН). Определение изучаемых субстанций на возможность выявления острой токсичности было проведено на белых беспородных мышах, массой 17-21 грамм, обоего пола по 10 в каждой группе. Вначале использовали надсадочную жидкость, приготовленную на воде для инъекций в соотношении 1:1. Готовили в течение суток, согласно руководству по экспериментальным исследованиям. Состав настанвали, с периодическим взбалтыванием ежедневно, кроме последнего. Для энтерального введения была использована суспензия 10% концентрации. Внутривенно вводили 1 мл надсадочной жидкости, а в желудок и 1 мл взвеси через зонд. Состояние регистрировали в течение часа, в первые сутки каждый час. В связи с тем, что не было летальных исходов, исследование проводили 14 суток, и в течение этого периода - ни одного летального исхода (во всех группах) обнаружено не было, что дало возможность рассмотреть наличие хронической токсичности. Исследование хронической токсичности осуществляли на кроликах породы Шиншилла (6 особей, 3 мужских, 3 женских, средняя масса 2800-3200г). За веко глаз кроликам закапывали надсадочную жидкость по 1 капле в правый глаз, левый - был контрольным. Дополнительно были проведены исследования сенсibiliзирующих свойств субстанций. Для данного метода исследования были подготовлены суспензии 10% концентрации, которые ежедневно по 1 мл наносили на подготовленный участок кожи кролика на правом боку (4×4 см). Через 3 суток на противоположный бок на подготовленный участок наносили испытуемое вещество с целью выявления аллергических реакций. Данная проба не дала положительного эффекта. Исследование было проведено на 7, 14, 21, 28 сутки и при этом нам так же не удалось выявить сенсibiliзирующего действия испытуемых субстанций.

Для исследования биосовместимости допированных гидроксиапатитов были отобраны 4 группы из 5 крыс популяции линии Wistar массой 300-380г. В процессе оперативного вмешательства изучаемые субстанции крысам подшивали подкожно и внутримышечно по 500 мг/кг. Наблюдение за поведением животных осуществляли в течение 30 дней. В связи с тем, что некоторые субстанции проникают через гематоэнцефалический барьер и могут влиять на функциональное состояние ЦНС, была проведена оценка локомоторной активности крыс по методике «открытое поле» в течение трёх минут. При этом регистрировали уход животного с центрального круга (в сек), количество пересечённых квадратов, вертикальных стоек, приёмов груминга и количество обследованных «нор». Весь эксперимент длился в течении 120 мин, то есть через 30, 60, 90 и 120 мин. Подобную регистрацию осуществляли в начале эксперимента и на 30 сутки эксперимента.

Для изучения влияния допированных гидроксиапатитов на прочность костной ткани были отбраны 5 групп белых беспородных мышей, одна из которых была контрольной. Контрольная группа получала свой обычный корм без всяких добавок. Опытные группы вместе с едой получали в течение 10 дней ежедневно по 200мг изучаемой субстанции. Для исследования костной ткани на прочность применяли оригинальные методики, разработанные на кафедре фармакологии и клинической фармакологии УГМУ. Сконструированная методика представляет собой штатив с подвижно закреплённой на нём металлической переключной по типу пресса и весы. Костные образцы контрольной и экспериментальной групп сдавливали до возникновения перелома кости в продольном и поперечном направлениях, затем регистрировали результаты. Для проверки большеберцовых костей на растяжение использовали пружинные весы и леску. Две самозатягивающиеся петли набрасывались на метафизы костей. Один край кости леской прикреплялся к неподвижной опоре, другой край крепился к весам. При этом создавали постепенное напряжение, вплоть до разрыва кости. Значения, отображаемые на весах в момент разрыва, регистрировались.

**Результаты и их обсуждение.** В процессе изучения острой токсичности при максимально вводимых объёмах надосадочной жидкости с использованием различных путей введения нам не удалось выявить  $LD_{50}$ , что является свидетельством отсутствия токсического проявления изучаемых субстанций. При оценке безопасности применения представленных образцов, было проведено исследование при длительном местном кожном их нанесении и при нанесении на слизистые роговицы глаз, а также при кожной аппликации. Местнораздражающее действие не было выявлено как после однократного внесения надосадочной жидкости, так и после 10 дней. В результате проведённых исследований по выявлению сенсibiliзирующих свойств, нам не удалось выявить отрицательного эффекта при использовании изученных субстанций.

После оперативного вмешательства подшивания порошков под кожу и в мышцу внешнее рубцевание проходило без воспалительных процессов. К 18-25 суткам заживление ран завершалось рубцеванием первичного натяжения. При этом шерстистый покров полностью перекрывал механически травмированные участки. При вскрытии после 30-дневной экспозиции наблюдения оказалось, что максимальная доза шитых субстанций рассосалась у большинства крыс (в 96%). Однако у 4% животных, у которых мы зарегистрировали не рассосавшийся порошок, воспалительного процесса не проявилось. Эти результаты дают нам возможность сделать заключение о биологической совместимости изучаемых допированных субстанций.

Согласно требований Руководства по доклиническим исследованиям необходимо было изучить новый композиционный материал по влиянию его на функциональное состояние центральной нервной системы, что было выполнено при использовании методики «открытое поле». В процессе этого эксперимента нам не удалось получить различия показателей опытных групп от показателей контрольных животных.

Таким образом, можно предполагать, что испытуемые минеральные образцы в применяемой дозе не оказывают какого-либо отрицательного действия на функциональное состояние изучаемых систем белых крыс.

При исследовании костной ткани экспериментальных животных на прочность было выявлено, что костная ткань мышей, принимавших в пищу допированные гидроксиапатиты была на 20-25% прочнее, чем у контрольных животных.

**Выводы.** На основании проведенных исследований острой и хронической токсичности, биосовместимости и безопасности применения установлено, что полученные образцы новых биологически активных веществ – допированных гидроксиапатитов, не вызывают токсических проявлений при различных путях введения и биологически совместимы с тканями экспериментальных животных. Костная ткань мышей, которым в корм добавляли допированные гидроксиапатиты, при продольном сломе выдерживала в среднем нагрузку на 20,8% больше, чем костная ткани контрольной группы, при поперечном сломе на 21,4% больше. Это является основанием для дальнейших более углублённых научных исследований по изучению новых биологически активных материалов для дальнейшего внедрения в медицинскую практику для восстановления не только костной ткани, но и упрочнения зубной эмали.

#### **Литература.**

1. Королёва Л.Ф., Ларионов Л.П., Гайсина Е.Ф., Иванова О.В., Горбунова Н.П. Создание эффективного биоматериала на основе допированных карбонат-фосфатов кальция. Материалы конференции. Фармация и общественное здоровье. Екатеринбург, - 18-19 февраля 2008 г.-С. 185-187.

#### **INVESTIGATION OF NEW DOPED NANOCRYSTALLIZED MATERIALS AND ITS INFLUENCE ON BONE TISSUE IN EXPERIMENTAL CONDITIONS**

*Dobrinskaya M.N.<sup>1</sup>, Larionov L.P.<sup>2</sup>, Blazhenkova S.P.,<sup>3</sup> Bryzhko L.A.<sup>4</sup>*

The present study of this research has focused on the effectiveness of new doped nanocrystallized hydroxyapatite. It also reveals its safety in application and increase of the bone tissue density as the result of experiments on small *laboratory* animals.

Key words: doped nanocrystallized hydroxyapatite, *laboratory* animals, research methods.

## **СВЕРХМАЛЫЕ ДОЗЫ ПОТЕНЦИРОВАННЫХ ЕСТЕСТВЕННЫХ АНТЕЛ – ИННОВАЦИОННЫЙ КЛАСС ФАРМАКОТЕРАПЕВТИЧЕСКИХ ПРЕПАРАТОВ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)**

*А.Н. Дмитриев*

*ГБОУ ВПО УГМУ Минздрава России, г. Екатеринбург, Россия*

Успехи фармакологии последних десятилетий, связанные с использованием высоких технологий (генная терапия, рекомбинантные технологии и др.), повысили результативность лечения ряда заболеваний, однако радикально не решили проблему эффективности и безопасности лекарственных средств. Последнее определяет актуальность поиска принципиально новых, оригинальных подходов и создания на этой основе новых препаратов. Одним из таких подходов, активно и всесторонне обсуждающихся в последние годы, является использование малых и сверхмалых доз (СМД) [1-4] и релиз-активных (от англ. release - высвобождение) форм препаратов [5-10].

История изучения фармакотерапевтических эффектов малых доз лекарственных средств насчитывает не одно десятилетие – от Н.П. Кравкова (1924) [11] до А.М. Кузина (1997) [12], однако результаты этих изысканий не оправдали ожиданий не только клиницистов, но и фармакологов. Причиной тому могли быть ограниченные исследовательские возможности прежних лет. В то же время, логические посылки и альтернативная «идеология» гомеопатии инициировали углубление данного направления научных исследований. Их итогом явилось изучение терапевтического действия сверхмалых доз (СМД) на