



ISSN 2010-7145

FARMATSEVTIKA JURNALI

Фармацевтический журнал
Pharmaceutical journal

Pharmi.uz

2023. Том 32. №3

O‘ZBEKISTON RESPUBLIKASI SOG‘LIQNI SAQLASH VAZIRLIGI

TOSHKENT FARMATSEVTIKA INSTITUTI

FARMATSEVTIKA JURNALI

Jurnalga 1992 yilda asos solingan

Yilda 6 marta chiqadi

PARMACEUTICAL JOURNAL

Founded in 1992

Published 6 times a year

№ 3. 2023

ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ

Основан в 1992 г.

Выходит 6 раз в год

Зупарова Зулфия Ахрор кизи*, Ризаев Камал Саидакбарович,
Исмоилова Гузалой Мухутдиновна

ИЗУЧЕНИЕ БЕЗОПАСНОСТИ КАПСУЛ "ИММУНАЦЕЯ"

Ташкентский фармацевтический институт

*e-mail: zazulfiya@gmail.com

Правильное планирование проведения фармакологических исследований новых лекарственных препаратов требует комплексного подхода для разработки критериев, проведения доклинических испытаний.

Эксперимент на острую и хроническую токсичность капсул «Иммунацея» проводили согласно рекомендациям к проведению доклинических исследований лекарственных средств. Острую токсичность изучали однократным введением лекарственных препаратов с определением класса токсичности. LD₅₀ лекарственного препарата капсул «Иммунацея» составила дозу более > 13320 мг/кг., согласно классификации токсичности веществ, при изучении острой и хронической токсичности испытуемый лекарственный препарат оказался практически нетоксичным.

Ключевые слова: Иммунацея, капсулы, лекарственный препарат, острая токсичность, хроническая токсичность, безопасность, доклинические исследования.

Материалы и методы: токсикологическое изучение безопасности лекарственного препарата капсул «Иммунацея» предусматривала полный объём исследований по определению острой и хронической токсичности. При изучении острой токсичности эксперимент проводили на белых беспородных мышах, хроническую токсичность препарата определяли на белых крысах.

Эксперимент на острую и хроническую токсичность проводили согласно рекомендациям к проведению доклинических исследований лекарственных средств [1]. Острую токсичность изучали однократным введением лекарственных препаратов с определением класса токсичности [6]. Для определения острой токсичности использовали белых беспородных мышей самцов и самок в количестве 30 голов, массой тела 19–21 г, выдержанных на карантине в течение 14 дней. До и в период экспериментов мыши находились в виварии при температуре воздуха +20 - 22°C, влажности – не более 50%, объёме воздухообмена (вытяжка: приток) – 8:10, в световом режиме – день – ночь. Мышей размещали в стандартных пластиковых клетках и содержали на стандартном рационе.

Хроническую токсичность капсул «Иммунацея» изучали на 160 – ти (80 самцах и 80

самках) крысах одного возраста и массой тела 120 – 130 г. Животных содержали в условиях вивария при стандартном рационе питания, температурном и световом режимах, при свободном доступе к воде и корму. Все манипуляции с животными проводили в одно и тоже время суток утром, учитывая хронобиологическую зависимость большинства физиологических процессов в организме.

Результаты исследований. Для исследования острой токсичности приготовили из лекарственного препарата «Иммунацея» 33,3% водную суспензию. При проведении эксперимента мышей разделили на 4 группы по 6 голов, которым вводили приготовленную водную суспензию следующим образом:

- 1 группа (6 мышей) – per os в дозе 3330 мг/кг (0,2 мл);
- 2 группа (6 мышей) – per os в дозе 6660 мг/кг (0,4 мл);
- 3 группа (6 мышей) – per os в дозе 9990 мг/кг (0,6 мл);
- 4 группа (6 мышей) – per os в дозе 13320 мг/кг (0,8 мл).

Введение большей дозы не представлялось возможным, поскольку согласно литературным данным, объём вводимой жидкости в

УДК. 615.32.453

желудок мышей, массой тела 20 - 25г не должен превышать 0,8 мл.

За мышами всех групп наблюдали ежедневно в течение первого дня эксперимента в условиях лаборатории, при этом в качестве показателей функционального состояния животных использовали выживаемость в течение опыта, общее состояние, возможные судороги и гибель. Со второго дня наблюдения вели ежедневно, в течение 2-х недель в условиях вивария, при этом вели наблюдение за общим состоянием и активностью, особенностями поведения, реакцией на тактильные, болевые, звуковые и световые раздражители, частотой и глубиной дыхательных движений, ритмом сердечных сокращений, состоянием волосяного и кожного покрова, положением хвоста, количеством и консистенцией фекальных масс, частотой мочеиспускания, изменением массы тела и др. показателями. Все подопытные животные содержались в одинаковых условиях и на общем рационе питания со свободным доступом к воде и пище [1,3].

При изучении острой токсичности препарата «Иммунаея» были получены следующие данные:

1 и 2 группы (дозы 3330 мг/кг и 6660 мг/кг): после введения препарата в течение

дня мыши оставались активными, в поведении и функциональном состоянии видимых изменений не наблюдалось. Состояние шерсти и кожных покровов обычное без изменений, от пищи и воды не отказывались, гибели мышей не наблюдалось. На второй день и в последующий период наблюдения патологических изменений в поведении и физиологических показателях мышей изменений не было. Употребление воды и корма в норме, отставание в росте и развитии не наблюдалось. Гибели мышей в течение 14 дней не было.

3 группа (доза 9990 мг/кг): после введения препарата в течение дня мыши активные, изменений в поведении и функциональном состоянии видимых изменений не наблюдалось. Состояние шерсти и кожных покровов обычное без изменений, от пищи и воды не отказывались, гибели мышей не наблюдалось. На второй день и в последующий период наблюдения патологических изменений в поведении и физиологических показателях мышей изменений не было. Употребление воды и корма в норме, отставание в росте и развитии не наблюдалось. Гибели мышей в течение 14 дней не было (таблица 1).

Таблица 1

**Определение острой токсичности лекарственного препарата
«Иммунаея» (LD₅₀)**

№ животных	Доза		путь введения	Результат
	мг/кг	мл		
1	3330	0,2	Per os	0/6
2	6660	0,4	Per os	0/6
3	9990	0,6	Per os	0/6
4	13320	0,8	Per os	0/6
LD ₅₀		>13320 мг/кг		

4 группа (доза 13320 мг/кг) после введения у мышей наблюдалась кратковременная вялость и малоподвижность, которая проходила через 30–40 минут. Через 1 час мыши возвращались к своему прежнему состоянию, поведение активное, физические показатели не отклонялись от нормы.

На второй день и во весь период наблюдения в течение 14 дней у мышей в поведении и других физических показателях изменений не наблюдалось, мыши охотно употребляли корм и воду, реакции на световые и звуковые раздражители оставались в норме, шерсть и кожные покровы чистые, мочеиспускание и каловыделение в норме, масса и рост мышей

УДК. 615.32.453

не отставали в развитии. Гибели мышей не наблюдалось.

После завершения эксперимента определяли LD₅₀ и класс токсичности препарата [6]. При однократном, внутрижелудочном введении белым мышам, лекарственного препарата «Иммунация», он явился практически нетоксичным.

Для проведения эксперимента по исследованию хронической токсичности подопытных животных – крыс разделили на 4 группы по 20 самцов и 20 самок на каждую исследуемую дозу и контрольную дозу. Выбор доз был обусловлен требованиями методических рекомендаций и литературными данными [1,5]. Исследуемый препарат в дозах – 20 мг/кг (профилактическая), 100 мг/кг (терапевтическая) и 500 мг/кг (максимальная) вводили ежедневно внутрижелудочно. Расчёт доз осуществляли с учётом содержания активного вещества. Общий период наблюдения составил 104 дня на 30-е сутки (1-месяц), 60-е сутки (2-месяц) и 90-е сутки (3-месяц) экспериментальным животным ежедневно внутрижелудочно вводили водный раствор лекарственного препарата капсул «Иммунация», после завершения эксперимента ещё 14 суток без введения лекарственного препарата наблюдали за состоянием животных.

О токсическом действии судили по ежедневному осмотру состояния внешнего вида шерстного и кожного покровов, слизистых оболочек, поведению и выживаемости, прирост массы тела наблюдали 1 раз в неделю, потребление пищи и воды ежедневно, а также наблюдали гематологические и биохимические показатели крови, макроскопически выявляемые изменения внутренних органов. Для анализа гематологических и биохимических показателей биологический материал (кровь) собирали по стандартным методикам [3] в утреннее время суток после 14 – 15-часового голодания. Исследование показателей периферической крови проводили до начала эксперимента, через 30 дней, 60 дней и на 90 –е сутки. Регистрацию биохимических показателей крови осуществляли с помощью стандартных наборов реактивов на биохимическом анализаторе Huma Luzer Primus 602828, Германия. В крови определяли

содержание лейкоцитов, эритроцитов, тромбоцитов, уровень гемоглобина, гематокрит и лейкоцитарную формулу (процентное содержание лимфоцитов, моноцитов, эозинофилов и гранулоцитов). В сыворотке крови определяли следующие показатели: общий белок, альбумин, мочевины, креатинин, глюкоза, триглицериды (ТГ), аланинаминотрансфераза (АЛТ), аспартатаминотрансфераза (АСТ), щелочная фосфатаза (ЩФ), (Са 2+). После завершения эксперимента на 104 е сутки всех выживших подопытных животных, включая контрольных, подвергали эвтаназии – вскрытию. Во время некроскопии отбирали лёгкие, сердце, печень, почки, селезёнку, надпочечники и тимус. Массы внутренних органов определяли на аналитических весах.

Для гематологических исследований кровь у крыс брали из вены хвоста до начала эксперимента, через один, два и три месяца после введения препарата. В периферической крови определяли содержание гемоглобина, количество эритроцитов, лейкоцитов, тромбоцитов [2,4].

Для морфологических исследований были взяты внутренние органы (головной мозг, сердце, печень, пищевод, желудок, тонкий и толстый кишечника, селезенка, надпочечники, почка, гонады). Исследования проводились на серийных срезах. Материал фиксировался в нейтральном 10% формалине с последующей стандартной проводкой по спиртам восходящей концентрации и заливкой парафином. Срезы окрашивались гематоксилином и эозином по методу Ван Гизон [5].

Влияние лекарственного препарата на показатели функционального состояния белых крыс проводили согласно изучению хронической токсичности. Лекарственный препарат в дозах 20 мг/кг, 100 мг/кг и 500 мг/кг при 90 дневном внутрижелудочном введении половозрелым крысам не вызывал гибели животных, не оказывал повреждающего влияния на общее состояние крыс. На протяжении всего эксперимента животные подопытных групп по своему поведению и внешнему виду не отличались от крыс контрольной группы. Все животные оставались активными, охотно поедали корм и адекватно реагировали на

УДК. 615.32.453

внешние раздражители. Наблюдение за приростом массы тела крыс показало, что в группах животных, получающих лекарственный

препарат «Иммунадея», не отмечалось разницы с контрольными животными (таблица 2).

Таблица 2

Динамика изменения массы тела белых крыс при введении в течение 90 дней разных доз лекарственного препарата «Иммунадея» ($M \pm m$; $p=0,05$; $n=40$)

Доза препарата, мг/кг	Время исследований			
	До опыта	30 дней	60 дней	90 дней
20	124,2 ± 3,2	138,7±4,5	152,2±3,1	165,8±3,4
100	125,5 ± 3,6	138,2±2,2	151,2±1,9	164,7±2,7
500	126,7 ± 4,2	139±2,28	152,8±1,6	166,2±1,7
Контроль	127,5±3,3	136,5±2,3	148,2±2,4	160,7±5,1

Как видно из данных, представленных в таблице 2 статистически достоверных отставаний прироста массы тела у крыс не установлено.

При изучении влияния препарата на состав периферической крови, было выявлено,

что в течение эксперимента наблюдались физиологические колебания показателей периферической крови животных всех экспериментальных групп. Полученные данные представлены в таблицах 3,4,5.

Таблица 3

Показатели состава периферической крови белых крыс получавших в течение 30 дней препарат «Иммунадея» ($M \pm m$; $p=0,05$; $n=40$)

№	Показатели	До опыта	Дозы препарата, мг/кг			
			Контроль	20	100	500
1	гемоглобин, г/%	14,0 ± 0,3	14,1 ± 0,2	13,9±0,3	14,0 ± 0,2	14,1±0,1
2	эритроциты, млн/мкл	6,5 ± 0,3	6,6 ± 0,4	7,2 ± 0,2	7,0 ± 0,3	7,2 ± 0,2
3	тромбоциты, тыс/мкл	725,7±6,2	730,3 ± 5,5	740,4±6,6	744 ± 7,7	742,2±5,4
4	Лейкоциты, тыс/мкл	9,8 ± 1,2	10,2±0,9	10,5±0,8	10,7±0,6	10,8±0,8

Таблица 4

Показатели состава периферической крови белых крыс, получавших в течение 60 дней «Иммунадея» ($M \pm m$; $p=0,05$; $n=40$)

№	Показатели	До начала опыта	Дозы препарата, мг/кг			
			контроль	20	100	500
1	гемоглобин, г/%	14,28 ± 0,3	14,1±0,8	15 ± 0,5	14,5±0,8	14,2 ± 0,7

УДК. 615.32.453

2	эритроциты, млн/мкл	$6,8 \pm 0,2$	$6,9 \pm 0,3$	$7,3 \pm 0,3$	$7,3 \pm 0,3$	$7,1 \pm 0,2$
3	тромбоциты, тыс/мкл	$736,7 \pm 10,3$	$740,5 \pm 7,12$	$751 \pm 4,7$	$742,8 \pm 6,8$	$730,8 \pm 5,0$
4	Лейкоциты, тыс/мкл	$10,17 \pm 0,7$	$11 \pm 0,8$	$10,8 \pm 1,1$	$11,0 \pm 0,6$	$11,5 \pm 0,5$

Таблица 5

Показатели состав периферической крови белых крыс, получавших в течение 90 дней препарата «Иммунация» ($M \pm m$; $p=0,05$; $n=40$)

№	Показатели	До начала опыта	Дозы препарата, мг/кг			
			контроль	20	100	500
1	гемоглобин, г/%	$14,4 \pm 0,3$	$14,7 \pm 0,2$	$14,9 \pm 0,3$	$14,5 \pm 0,3$	$14,3 \pm 0,2$
2	эритроциты, млн/мкл	$6,85 \pm 0,2$	$7,05 \pm 0,2$	$7,0 \pm 0,3$	$7,3 \pm 0,2$	$6,7 \pm 0,4$
3	тромбоциты, тыс/мкл	$736,8 \pm 6,4$	$728,7 \pm 2,4$	$732 \pm 5,0$	$736,2 \pm 5,4$	$741,8 \pm 3,7$
4	Лейкоциты, тыс/мкл	$11 \pm 0,6$	$10,1 \pm 1,1$	$11,1 \pm 0,9$	$10,8 \pm 0,7$	$11,2 \pm 0,7$

Как видно из таблиц 4–6 изучение динамики содержания гемоглобина, эритроцитов, тромбоцитов и лейкоцитов в периферической крови не выявило статистически значимых различий у животных опытных групп по сравнению с контрольной.

Данные изучения активности ферментов цитолиза и холестаза в крови животных при 90-дневном введении различных доз лекарственного препарата «Иммунация» (таблица 6).

Таблица 6

Показатели цитолиза и холестаза в крови белых крыс после 90-дневного введения лекарственного препарата «Иммунация» ($M \pm m$; $p=0,05$; $n=40$)

Наименование показателей	1 группа 20 мг/кг	2 группа 100 мг/кг	3 группа 500 мг/кг	4 группа Контроль
АСТ, ммоль/л.ч.	$0,2 \pm 0,02$	$0,22 \pm 0,02$	$0,22 \pm 0,01$	$0,23 \pm 0,02$
АЛТ, ммоль/л.ч.	$0,31 \pm 0,02$	$0,3 \pm 0,2$	$0,32 \pm 0,03$	$0,3 \pm 0,03$
ЩФ, ммоль/л.ч.	$0,45 \pm 0,02$	$0,5 \pm 0,03$	$0,5 \pm 0,03$	$0,48 \pm 0,03$
Билирубин общий, ммоль/л	$3,1 \pm 0,16$	$3,2 \pm 0,1$	$3,15 \pm 0,1$	$3,18 \pm 0,2$
Билирубин прямой, моль/л	$1,25 \pm 0,03$	$1,26 \pm 0,02$	$1,24 \pm 0,02$	$1,25 \pm 0,03$

При анализе полученных данных обращает внимание отсутствие статистически значимых параметров крови, характеризующих процессы цитолиза и холестаза в группах с

внутривенным введением водного раствора лекарственного препарата «Иммунация».

Выводы LD₅₀ лекарственного препарата капсул «Иммунация» составила дозу более > 13320 мг/кг. Изучение динамики содержания

УДК. 615.32.453

гемоглобина, эритроцитов, тромбоцитов и лейкоцитов в периферической крови не выявило статистически значимых различий у животных опытных групп по сравнению с контрольной. В группах животных при внутривенном введении водного раствора лекарственного препарата "Иммунация"

отсутствуют статистически значимые параметры крови, характеризующие процессы цитолиза и холестаза. Согласно классификации токсичности веществ, при изучении острой и хронической токсичности испытуемый лекарственный препарат оказался практически нетоксичным.

Литература

1. Гуськова Т.А. Токсикология лекарственных средств. Москва, 2008. – С.27-30.
2. Клинические лабораторные исследования / А.Я. Любина (и др.) // М.: «Медицина», 1984. – 288с.
3. Методические указания по изучению общетоксического действия фармакологических веществ. /В Руководстве по экспериментальному (доклиническому) изучению новых фармакологических веществ. Под общей редакцией члена-корреспондента РАМН, профессора Р.У. Хабриева. Издание второе, переработанное и дополненное/. М.: - 2005. - М.: ОАО «Издательство «Медицина», 2005.— С. 41–54.
4. Назаренко Г.И. Клиническая оценка результатов лабораторных исследований / Г.И. Назаренко, А.А. Кишкун - М., «Медицина», 2005. – 542 с.
5. Проблемы нормы в токсикологии (Под ред. Проф. И.М. Трахтенберга). – М. – Медицина. – 191. – 203 с.
6. Руководство по проведению доклинических исследований лекарственных средств. Часть первая / под ред. А.И. Миронова. – М.: ООО «Гриф и К», 2012–944 с.

Зупарова Зулфия Ахрор кизи, Ризаев Камал Саидакбарович,
Исмоилова Гузалой Мухутдиновна

"ИММУНАЦИЯ" КАПСУЛАЛАРИНИНГ БЕЗАРАРЛИГИНИ АНИҚЛАШ

Тошкент фармацевтика институти
*e-mail: zazulfiya@gmail.com

Янги дори воситаларининг фармакологик тадқиқотларини тўғри режалаштириш мезонларни ишлаб чиқиш, клиник олди тадқиқотларини ўтказиш учун мажмуавий ёндашувни талаб қилади.

"Иммунация" капсулаларининг ўткир ва сурункали захарлилиги бўйича тажрибалар дори воситаларини клиник олди тадқиқотлар бўйича тавсияларга мувофиқ ўтказилди. Ўткир захарлилик дори воситасини бир маротабаalik юбориш билан захарлилик синфини аниқлаш орқали ўрганилди. "Иммунация" капсулаларини LD50 кўрсаткичи > 13320 мг/кг дан юқорирок дозанини ташкил этиб, ўткир ва сурункали захарлилиги ўрганилганда, моддаларнинг захарлилиги таснифига кўра текширилувчи дори воситаси деярли токсик бўлмаган гуруҳга мансублиги аниқланди.

Калит сўзлар: эмлаш, капсулалар, дори, ўткир токсиклик, сурункали токсиклик, хавфсизлик, клиник олди тадқиқотлар.

Zuparova Zulfiya Akhror kizi*, Rizaev Kamal Saidakbarovich,
Ismoilova Guzaloy Mukhutdinovna

STUDYING THE SAFETY OF IMMUNOCEA CAPSULES

Tashkent Pharmaceutical Institute

*e-mail: zazulfiya@gmail.com

Proper planning of pharmacological studies of new drugs requires an integrated approach for the development of criteria, conducting preclinical tests.

The experiment on acute and chronic toxicity of "Immunacea" capsules was carried out according to the recommendations for preclinical studies of medicines. Acute toxicity was studied by single administration of drugs with determination of the toxicity class. The LD50 of the drug preparation of the capsules "Immunacea" was a dose of more than > 13320 mg / kg., according to the classification of toxicity of substances, when studying acute and chronic toxicity, the tested drug turned out to be practically non-toxic.

Key words: Immunization, capsules, drug, acute toxicity, chronic toxicity, safety, preclinical studies.

Ubaydullayevna, Smanova Zulayxo Asanaliyevna Dori vositalari, sanoat qotishmalari va tabiiy suvlar tarkibidagi rux ionlarini aniqlashning spektrofotometrik usulini ishlab chiqish	Убайдуллаевна, Сманова Зулайхо Асаналиевна Разработка спектрофотометрическо го метода определения ионов цинка в составе лекарственных препаратов, промышленных сплавах и природных водах	Gulnoza Ubaydullayev- na, Smanova Zulayxo Asanaliyevna Elaboration of a spectrophotometric method for the determination of zinc ions in the composition of drugs, industrial alloys and natural waters	58
---	---	--	----

**Farmakologiya va klinik
farmakologiya.
Mikrobiologik va
gistologik tadqiqotlar**

**Фармакология и
клиническая
фармакология.
Микробиологические и
гистологические
исследования**

**Pharmacology and
clinical pharmacology.
Microbiological and
histological studies**

Zuparova Zulfiya Axror kizi, Rizaev Kamal Saidakbarovich, Ismoilova Guzaloy Muxutdinovna "IMMUNATSEYA" kapsulalarining bezararligini aniqlash	Зупарова Зульфия Ахрор кизи, Ризаев Камал Саидакбарович, Исmoilova Гузалой Мухутдиновна Изучение безопасности капсул "ИММУНАЦЕЯ"	Zuparova Zulfiya Akhror kizi, Rizaev Kamal Saidakbarovich, Ismoilova Guzaloy Mukhutdinovna Studying the safety of "IMMUNOCEA" capsules	66
--	---	--	----

Kuronboeva Moxinur Odilbek qizi, Jaуynbaeva Klara Sagyndikovna, Egamova Feruza Rustamovna, Ibragimov Mansur Baxtiyarovich Morus multicaulis barglaripektin moddalarini ning diareyaga qarshi faolligini o'rganish	Куронбоева Мохинур Одилбек кизи, Жауынбаева Клара Сагындыковна, Эгамова Феруза Рустамовна, Ибрагимов Мансур Бахтиярович Изучение противодиарейной активности пектиновых веществ листьев morus multicaulis	Kuronboeva Mokhinur Odilbek kizi, Zhauynbaeva Klara Sagindikovna, Egamova Feruza Rustamovna, Ibragimov Mansur Baxtiyorovich Study of antidiarrheal activity of pectin substances of morus multicaulis leaves	73
--	---	--	----

**Turli xil (munozaralar,
sharxlar, yubileylar, ilmiy
o'quv yangiliklari,
farmatsiya tarixi va
boshqalar)**

**Разное (обсуждения,
комментарии, юбилей,
научно-образовательные
новости, история аптеки
и т.д.)**

**Miscellaneous
(discussions, comments,
anniversaries, scientific
and educational news,
pharmacy history, etc.)**