

**Байкулов А.К.,
Советов К. Т.**

ИССЛЕДОВАНИЕ ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИХ СВОЙСТВ ПРЕПАРАТОВ ПРОИЗВОДНЫХ ХИТОЗАНА (ГЕЛЬ И ПОРОШОК) С ФУРАЦИЛИНОМ

Самаркандский медицинский институт

Одной из важных задач современной комбустиологии является подбор высокоэффективных и безопасных препаратов.

Однако, не менее важным, является и совершенствование уже известных лекарственных средств, в том числе, используемых для местного антимикробного воздействия. Препараты этой группы, представленные на фармацевтическом рынке, во многих случаях оказывают недостаточный терапевтический эффект. Одной из причин является однонаправленность их действия антибактериальное, или осмотическое, или некролитическое [8].

Наблюдаемые в настоящее время высокие темпы эволюции раневой микрофлоры и появление антибиотико-резистентных штаммов также обуславливают низкую эффективность лечения. В некоторых случаях антибиотикотерапия сопровождается аллергическими реакциями. Поэтому при лечении ран в последнее время предпочтение часто отдается антисептикам. Причиной этого является широкий спектр их антибактериального действия, эффективность в отношении некоторых антибиотико-устойчивых штаммов, а также низкая стоимость их производства [11].

Одним из таких антисептиков является фурацилин, который широко используется в хирургической практике в виде мазей, водных и спиртовых растворов. Однако, указанные лекарственные формы не обладают пролонгированным действием, что не отвечает современным требованиям к препаратам, предназначенным для антимикробной терапии, так как снижается ее эффективность. Одним из современных подходов ее повышения является сочетание антисептиков с полимерами, обладающими биологической активностью. Данные лекарственные средства обладают рядом преимуществ перед традиционно используемыми антибактериальными препаратами. Оказывая пролонгированный эффект, они позволяют длительно поддерживать терапевтическую концентрацию на раневой поверхности, что уменьшает возможность развития резистентности и сенсбилизации [8].

Химические свойства хитозана связаны с его химической структурой. Большое количество свободных аминогрупп в молекуле хитозана позволяет связывать ионы водорода и приобретать избыточной положительной заряд, поэтому хитозан является прекрасным катионом. Кроме того, свободные аминогруппы определяют хелатообразующие и комплексообразующие свойства хитозана. Он связывает и прочно удерживает ионы металлов (в частности радиоактивных изотопов и токсичных элементов) за счёт разнообразных химических и электростатических взаимодействий [9].

Образуя множество водородных связей, хитозан связывает большое количество органических водорастворимых веществ, в том числе бактериальные токсины, образующиеся в толстом кишечнике в процессе пищеварения. Вследствие этих же водородных связей хитозан плохо растворяется в воде, поскольку связи между молекулами более прочные, чем между молекулами хитозана и воды. Вместе с тем

хитозан набухает и растворяется в органических кислотах - уксусной, лимонной, щавелевой, янтарной. Причём при набухании он способен прочно удерживать в своей структуре растворитель, а также растворенные и взвешенные в нём вещества. Хитозан также связывает предельные углеводороды, жиры и жирорастворимые соединения за счёт гидрофобных взаимодействий и сетчатой структуры, что сближает его по сорбционным механизмам с циклодекстринами. Расщепления хитина и хитозана до D -глюкозамина и N-ацетил-О -глюкозамина происходит под действием микробных ферментов - хитиназ и хитобиаз, поэтому они полностью биологически разрушимы и не загрязняют окружающую среду [1,9,12].

Таким образом, хитозан является универсальным сорбентом, способным связывать огромный спектр веществ органической и неорганической природы, что определяет широчайшие возможности его применения в жизни человека. Хитозан, растворимый в кислых растворах, имеет широкие возможности для применения в различных отраслях народного хозяйства и, в частности, в медицине. Фурацилин - противомикробное средство, действующим веществом которого является нитрофурал. Химиотерапевтический механизм действия препарата основан на том что микробные флавопротеины, восстанавливая 5-нирогруппу образуют высокореактивные аминопроизводные способные вызывать конформационные изменения белков (в т.ч. рибосомальных) и др. макромолекул, приводя к гибели клеток. Фурацилин активен для целого ряда грамположительных и грамотрицательных бактерий. Устойчивость развивается медленно к не достигает высокой степени. Увеличивает активность РЭС, усиливает фагоцитоз [8].

Другой, не менее важной проблемой профилактики и лечения раневых инфекций ослабленного организма, в значительной мере лишённого присущих ему защитных механизмов, является исключение опасности вторичного инфицирования лекарственными средствами, загрязненными микрофлорой. Это особенно важно при лечении травм, обморожений, ожогов, поэтому к препаратам для их терапии предъявляется обязательное требование стерильности.

Таким образом, представляется актуальным создание пролонгированных лекарственных

ных форм, оказывающих комплексное действие, препятствующих вторичному инфицированию раны и стимулирующих процесс ее заживления.

Нами было доказано, что производные хитозана стимулируют процесс заживления ожоговой поверхности [5]. Также, были выяснены молекулярные механизмы регенеративных свойств. Хитозан обладает протекторными свойствами в нормализации межнуклеосомной деградации ДНК в клетках кожи после применения термического шока [2,3].

Целью настоящей работы явилось изучение острой и хронической токсичности, кумулятивных свойств, кожно-резорбтивного действия, раздражающего действия на слизистые оболочки глаз препарата «Хитозан с фурацилином» при введении экспериментальным животным. Анализировали биохимические показатели, а также макроскопические и микроскопические исследования.

Материал и методы исследования. Объект исследований - «Хитозан с фурацилином» препарат, предназначенный для использования в качестве ранозаживляющего средства, бактерицидного средства для лечения ожогов. Разработано лекарственное средство «Хитозан с фурацилином» в Институте физики и химии полимеров АН Руз (директор - проф. Рашидова С.Ш.).

Исследования проведены на различных видах лабораторных животных обоего пола: на белых мышах, белых крысах, морских свинках и кроликах.

Острую внутрижелудочную токсичность препарата изучали на 60 белых крысах обоего пола с массой тела 140-150 г. Животных разделили на 6 групп по 10 особей в группе. Животным 5 опытных групп натошак вводили водный раствор препарата в желудок при помощи шприца с металлическим зондом (игла с тупым концом) в дозах: 1000; 2000; 3000; 4000; 5000 мг/кг массы тела. Большие дозы препарата вводили в два приёма с интервалом в 1 час. Животные находились под ежечасным наблюдением в течение первого дня эксперимента в лабораторных условиях и в дальнейшем в динамике в течение 2-3 недель.

Учитывали внешний вид и поведение животных, состояние шерстяного покрова и видимых слизистых оболочек, отношение к пище, подвижность, ритм и частоту дыхания. Обращали внимания на время возникновения и характер интоксикации, оценивали её тяжесть, обратимость, определяли срок гибели животных. На основании полученных данных при помощи статической обработки методом В.Б. Прозоровского вычисляли величины ЛД₅₀ [6,7,10].

При оценке токсичности препарата учитывались максимально-переносимая и абсолютно смертельная дозы. Расчёты ошибки ЛД₅₀ проведен по одному из наиболее распространенных методов, предложенных Миллером и Тей-тнером, определением ЛД₅₀ и ЛД₁₆. Разность между этими дозами равна величине двух средних квадратичных ошибок.

Шестая группа животных служила контролем. Все экспериментальные животные содержались в

одинаковых условиях вивария на сбалансированном рационе по содержанию белков, жиров и углеводов со свободным доступом к воде и пище.

Изучение кожно-резорбтивного действия препарата «Хитозан с фурацилином» проводили на 12 белых крысах массой тела 140-160 г, которых фиксировали в специальных станках, хвосты животных погружали в пробирки с исследуемым препаратом на 2/3 длины хвоста. Пробирки помещали в водяную баню с температурой 28-30°C. Время экспозиции 4 часа. После окончания эксперимента кожу хвостов обмывали теплой водой с мылом. За животными проводили наблюдение в течение 3-х недель.

Исследования однократного местно-раздражающего действия препарата «Хитозан с фурацилином» проводилось на 6 белых крысах массой тела 130-145 г, которым на выстриженный участок кожи размером 2х2 см наносили препарат в виде раствора. Животных фиксировали в течение 4-х часов. Реакция кожи регистрировалась по окончании экспозиции через 1 и 16 часов после аппликации.

Исследования многократного местно-раздражающего действия препарата «Хитозан с фурацилином» проводились на 10 белых крысах массой тела 130-140 г, которым на выстриженный участок кожи размером 2х2 см наносили препарат в виде раствора ежедневно 1 раз в сутки в течение 20 дней. Животных фиксировали в течение 4-х часов. Реакция кожи регистрировалась по окончании экспозиции через 1 и 16 часов после аппликации.

Другие 10 белых крыс служили контролем. Критериями токсичности служили: поведение животных, выживаемость, время наступления смертельных исходов, появление симптомов интоксикации, местные изменения на коже.

Эмбриотоксичность и терратогенность «Хитозан с фурацилином» была изучена на 300 белых беспородных крысах самках. Исследование влияния «Хитозан с фурацилином» на репродуктивную функцию крыс проведено на 30 самцах и 60 самках массой 160-180г.

При статической обработке статистических

данных использовались методы вариационной статистики с расчётом средней арифметической изучаемого показателя (М), среднего квадратического отклонения, стандартной ошибки среднего (т), относительных величин (%); статическая значимость, полученных измерений, при сравнении средних величин определяли по критерию Стьюдента (t) с вычислением вероятности ошибки (Р) при проверки нормальности распределения (по критерию эксцесса) и равенства генеральных дисперсий (F - критерий Фишера). За статически значимые изменения принимали уровень достоверности $P < 0,05$.

Результаты исследований. Исследования проведены 2-х препаративных форм лекарственного средства «Хитозан с фурацилином» проведённый эксперимент показал, что у животных 1-ых групп после введения препарата в дозе 1000 мг/кг массы тела животных изменений в поведении и функциональном состоянии не наблюдалось. Однако, с увеличением дозы животные становились вялыми, малоподвижным, живо реагировали на внешние раздражители: громкий звук, стук по столу, раздражение хвоста. Аппетит у животных нарушался, некоторые из них отказывались от пищи, вид животных становился неопрятный, шерсть взъерошенной. Гибель животных наступала от остановки дыхания. На таблице 1. представлена зависимость сроков гибели животных от вводимой дозы препарата «Хитозан с фурацилином» (порошок).

На таблице 2. представлена зависимость сроков гибели животных от вводимой дозы препарата «Хитозан с фурацилином» (гель).-

Определены максимально-переносимая доза препарата на уровне 1000 мг/кг м.т. и абсолютно-смертельная доза - на уровне 5000 мг/кг.

Параметры острой токсичности препарата «Хитозан с фурацилином» при однократном внутрижелудочном введении белым крысам представлены в таблице 3.

Средне-смертельные дозы (ЛД₅₀) препарата «Хитозан с фурацилином» (порошок) - 3300 (3353-3246,96) мг/кг и «Хитозан с фурацилином» гель 3120 (3165,9-3074,1). Следовательно, по классификации лекарственных средств по острой токсичности при внутрижелудочном введении препарат «Хитозан с фурацилином» относится к малотоксичным веществам, а порошок и гель препарата по параметрам острой токсикометрии являются биоэквивалентами.

Оценка кумулятивных свойств и хронического действия лекарственного средства «Хитозан с фурацилином»

Исследования многократного внутрижелудочного действия препарата «Хитозан с фурацилином» и его кумулятивных свойств проводилось на белых крысах с массой тела 130-140 грамм в течение 1 месяца. При оценке кумулятивных свойств и хронической токсичности учитывалась малая токсичность препарата, установленная в остром эксперименте, а

также предполагаемая длительность курса лечения, поэтому выбран срок хронического эксперимента 1 месяц (соответствии с методическими рекомендациями по доклиническому изучению безвредности лекарственных средств). Препарат вводился в виде водной суспензии внутри-желудочно 3-м группам опытных белых крыс: 1-ая группа 100 мг/кг; 2-ая группа - 50 мг/кг; 3-ья группа 10 мг/кг; 4-ая группа служила контролем.

Показателями токсичности служили: поведение животных, выживаемость, время наступления смертельных исходов, появление симптомов интоксикации, местные изменения на коже, динамика массы тела, «норковый рефлекс», активность щелочной фосфатазы, АСТ и АЛТ, содержание общего и прямого билирубина в сыворотки крови, гексеналовый сон. Исследования проводили после завершения эксперимента.

За время эксперимента общее состояние опытных животных не нарушалось, симптомов интоксикации не выявлено, гибели животных не было. На коже местных изменений не обнаруживалось, мест очагового облысения и язв не отмечалось. Животные были опрятны, шерстяной покров гладкий, блестящий, корм охотно поедали, активны, адекватно реагировали на внешние раздражители.

Как видно из данных, представленных в таблице 4. статистически достоверных отставаний прироста массы тела у всех опытных животных по сравнению с контрольными животными - не установлено.

Статически значимых отличий по состоянию «норкового рефлекса» между опытными и конзольными животными не установлено.

Выявление возможного цитологического синдрома при хроническом воздействии изучаемого препарата проводилось по определению ферментов щелочной фосфатазы, АСТ и АЛТ в сыворотке крови экспериментальных животных. Данные этих показателей представлены на таблицах 6-8.

Полученные результаты позволили делать вывод о том, что препарат «Хитозан с фурацилином» не оказывает эффекта на активность щелочной фосфатазы, АСТ и АЛТ в сыворотке крови, так как статически достоверных изменений у животных опытных групп по сравнению с контрольными особями не установлено.

Показатели холестаза в крови (содержание билирубина прямого и билирубина общего) представлены в таблицах 9 и 10.

Анализ полученных данных указывает на отсутствие статически значимых изменений в содержании в крови как прямого, так и общего.

Длительность гексеналового сна у белых после многократного внутрижелудочного воздействия препарата «Хитозан с фурацилином» в различных дозах характеризует состояние гепатотоксического влияния изучаемых веществ. Результаты исследований

этого показателя представлены на таблице 11.

Результаты макроскопических и микроскопических морфологических исследований: Общий осмотр тел животных белых крыс после внутрижелудочного введения в течение 1 месяца препарата «Хитозан с фурацилином» в различных дозах показал отсутствие макроскопически распознаваемых отклонений по сравнению с животными контрольной группы. Все животные имели правильное телосложение, опрятный вид, блестящий шерстяной покров, очагов облысения или язв не обнаружено. Видимые слизистые оболочки влажные, бледно-розового цвета, блестящие и гладкие на вид. Масса внутренних органов белых крыс при макроскопическом патологоанатомическом исследовании при вскрытии животных после окончания эксперимента показало, что изменений у опытных животных не выявлено (таб. 12.).

Светооптическое микроскопическое исследование внутренних органов и головного мозга всех опытных групп животных показало нижеследующее.

Головной мозг. Цитоархитектоника коры больших полушарий и мозжечка хорошо сохранена, плотность расположения нейронов, и толщина отдельных слоев коры не имеют отличительных особенностей по сравнению с контролем. Нейроциты коры больших полушарий в целом окрашены равномерно, некоторые клетки несколько увеличены в объеме. Цитоплазма нейроцитов в основном мелкозернистая, с различным распределением хромотофильной субстанции Ниссля. Ядра нейроцитов округлой формы, гиперхромные, с четко выраженным, интенсивно базофильно окрашенным ядрышком. В некоторых нейроцитах отмечено умеренное набухание ядер. Часто вокруг сосудов, пирамидных и корзинчатых клеток мозжечка обнаруживались узкие полулуноподобные, неокрашенные участки. Нейроны ядер головного мозга, грушевидные клетки Пуркинье мозжечка, а также глиоциты серого вещества мозга в целом имели характерную для них структуру. Не отмечено также каких-либо патологических изменений со стороны структурных компонентов гематоэнцефалического барьера.

Лёгкие. Ткань легких опытных групп животных сохраняла свою обычную гистоархитектонику. Признаков патологических изменений воспалительного или деструктивного характера не обнаружено. Стенка вокруг легочных бронхов состоит из соответствующих тканевых компонентов, присущих большим, средним и малым бронхам. Респираторные бронхиолы и альвеолярные ходы без патологических изменений. Альвеолярные эпителиоциты I и II типов имеют характерные для них структуру и тинкториальные свойства. Межальвеолярная соединительная ткань без патологических изменений, в ней и просвете альвеол выявляются единичные макрофаги с характерными плотными включениями в

цитоплазме. В целом, микроскопическая структура всех отделов лёгкого существенных отличий от контроля не имела.

Сердце - у опытных групп животных, так же, как и у контрольных, четко различаются эндокардиальная, миокардиальная и эпикардиальная оболочки сердца. Эндокардиальная выстилка эндокарда не нарушена, местами выявляются набухшие и увеличенные в размерах эндотелиоциты. Миокард содержит кардиомиоциты, которые формируют ориентированные мышечные волокна. Волокна равномерно окрашены, поперечная исчерченность их хорошо сохранена. Ядра кардиомиоцитов овальные и вытянутые, гиперхромные и имеют центральную локализацию. Вставочные диски между кардиомиоцитами определяются достаточно отчетливо. Признаков гипоксии и ишемии миокарда не выявлено. Как и в контроле, между мышечными волокнами располагается множество кровеносных капилляров. Морфологические признаки патологических изменений в эпикарде и перикарде не определены.

Печень - у опытных животных в ткани печени выраженных патологических изменений не обнаружено. Капсула печени не утолщена, содержит продольно ориентированные пучки коллагеновых волокон. Паренхима печени образована классическими печеночными дольками, состоящими из радиально ориентированных к центральной вене печеночных пластинок или балок. Междольковая соединительная ткань развита слабо, признаки воспалительной инфильтрации и фиброза печени не обнаружены

ны. Гепатоциты полигональной формы, с центрально расположенным ядром, нередко определяется ядрышко. Довольно часто встречаются двудерные гепатоциты. Тинкторальные свойства гепатоцитов не нарушены, гепатоциты с признаками жировой или белковой дистрофии не обнаружены. Синусоидные капилляры обычных размеров, в просвете определяются единичные эритроциты и лейкоциты. В стенке синусоидных гемокапилляров и в пространствах Диссе при больших увеличениях выявляются единичные клетки Купфера, имеющие интактную структуру. В некоторых случаях отмечено умеренное расширение и кровенаполнение синусоидных гемокапилляров, центральных поддольковых вен. Эндотелиальная выстилка без деструктивных изменений, местами отмечаются набухшие эндотелиоциты с гиперхромными ядрами. Структура холангиол и междольковых желчных протоков без патологических изменений. Всё это указывает на то, что изученные препараты не оказывают существенного отрицательного влияния на микроскопические структуры печени.

Почки - гистоархитектоника почек у опытных животных без изменений. Капсула тонкая, без признаков отёка и деструкции. В корковом веществе определяются многочисленные почечные тельца. Сосудистые клубочки содержат в основном капиллярные петли открытого типа. Полость капсулы Шумлянско- го обычных размеров, не содержит форменных элементов крови или каких либо других патологических отложений. Отмечаются единичные почечные тельца с расширенными полостями капсулы и умеренным кровенаполнением капилляров клубочка. Эпителий проксимальных, тонких и дистальных отделов нефрона имеет характерную для этих отделов структуру, без признаков деструктивных изменений. Эпителий собирательных трубочек представлен главными и вставочными клетками в обычном соотношении. В просветах канальцев нефрона и собирательных трубочек не обнаружены преципитаты или другие патологические отложения. Соединительная ткань коркового и мозгового вещества почки нежная, без признаков отёка и воспалительных

инфильтратов. Микроскопических изменений почек у опытных животных по сравнению с контролем не выявлено.

Селезенка - капсула и трабекулы хорошо развиты, содержат достаточно мощные пучки гладкомышечных клеток. В паренхиме отчетливо дифференцированы красная и белая пульпы, которые имеют обычное соотношение, характерное для взрослых животных. Белая пульпа представлена лимфатическими фолликулами различных размеров, по периферии которых определяется центральная артерия. Структурные зоны белой пульпы достаточно разграничены. Часть лимфатических фолликулов содержит герминативный или реактивный центр. В реактивных центрах часто обнаруживаются клетки, находящиеся на разных стадиях митотического деления. Красная пульпа богата эритроцитами, там же выявляются макрофаги, в цитоплазме которых содержится пигмент - гемосидерин. Патологических изменений в селезенке в целом не обнаружено.

В заключение следует отметить, что дистрофических, некробиотических и воспалительных изменений у опытных животных, а также достоверных отличий в структуре внутренних органов между опытными и контрольными группами не обнаружено. Отмеченные структурные особенности исследованных тканей отражают нормальную функциональную активность внутренних органов. На основании сравнительного гистоморфологического исследования органов и тканей контрольных и подопытных животных можно сделать заключение о том, что многократное внутрижелудочное воздействие в течение месяца препарат «Хитозан с фурацилином» в различных дозах не вызывает патологических изменений.

Таблица 1

Зависимость сроков гибели животных от вводимой дозы препарата «Хитозан с фурацилином» (порошок)

Доза препарата, в мг/кг м.т.	Количество жи- вотных в группе	Срок гибели			Всего погибло	Процент гибели
		В течение 1-х суток	В течение 3-х суток	В после- дующие дни		
1000	10	0	0	0	0	0
2000	10	0	2	-	2	20
3000	10	2	2	•*	4	40
4000	10	3	3	-	6	60
5000	10	5	5	-	10	100

Таким образом, проведенный комплекс токсикологических, физиологических и биохимических исследований позволяет сделать вывод о том, что хроническое внутрижелудочное воздействие в течение месяца препарат

«Хитозан с фурацилином» в различных дозах (100,0 мг/кг м.т., 50,0 мг/кг м.т. и 10,0 мг/кг м.т.) не оказывает негативное воздействия на организм экспериментальных животных.

Таблица 2

Зависимость сроков гибели животных от вводимой дозы препарата «Хитозан с фурацилином» (гель)

Доза препарата, в мг/кг м.т.	Количество животных в группе	Срок гибели			Всего погибло	Процент гибели
		В течение 1-х суток	В течение 3-х суток	В последующие дни		
1000	10	0	0	0	0	0
2000	10	1	1	-	2	20
3000	10	2	3	-	5	50
4000	10	3	4	-	7	70
5000	10	4	5	1	10	100

Таблица 3

Параметры острой токсичности препарата «Хитозан с фурацилином» (порошок и гель) при однократном внутрижелудочном введении белым крысам, мг/кг

Вид животных	ЛД ₁₆	ЛД ₅₀	ЛД ₈₄
Белые крысы, (порошок)	1450	3300(3353-3246,96)	4600
Белые крысы, (гель)	2000	3120 (3165,9^3074,1)	4850

Таблица 4

Масса тела белых крыс после внутрижелудочного многократного введения в течение месяца препарата «Хитозан с фурацилином» в различных дозах, г.

Статистические показатели	Группы животных			
	1	2	3	4
M	140	148	157	165
± П)	±6,6	±10,1	±7,8	±6,1
P	>0,05	>0,05	>0,05	

Таблица 5

Состояние «норкового рефлекса» у белых крыс после внутрижелудочного многократного введения в течение месяца препарата «Хитозан с фурацилином» в различных дозах, (время измерения 3 минуты)

Статистические показатели	Группы животных			
	1	2	3	4
M	9,2	9,2	9,0	9,5
± m	±0,19	±0,19	±0,08	±0,19
P	>0,05	>0,05	>0,05	

Изучение токсичности препарата «Хитозан с фурацилином» при нанесении на кожу. При нанесении на кожу препарата «Хитозан с фурацилином» преследовалась цель выяснить, обладает ли вещество кожно-резорбтивным, местно-раздражающим действием при одно- и многократном воздействии. Оценка кожнорезорбтивного действия препарата «Хитозан с фурацилином». Результаты проведенных исследований на белых крысах показали, что за время

наблюдения в течение 3-х недель симптомов интоксикации у опытных животных и их гибели не выявлено. Животные оставались активными, охотно поедали корм, адекватно реагировали на внешние раздражители. Следовательно, препарат «Хитозан с фурацилином» не токсичным кожно-резорбтивным действием не обладает.

Таблица 6

Активность щелочной фосфатазы в сыворотке крови белых крыс после внутрижелудочного многократного введения в течение месяца препарата «Хитозан с фурацилином» в различных дозах, ммоль/л.ч.

Статистические показатели	Группы животных			
	1	2	3	4
M	0,42	0,42	0,43	0,45
±гп	±0,01	±0,01	±0,01	±0,01
P	>0,05	>0,05	>0,05	

Таблица 7

Активность АСТ в сыворотке крови белых крыс после внутрижелудочного многократного введения в течение месяца препарата «Хитозан с фурацилином» в различных дозах, ммоль/л.ч.

Статистические показатели	Группы животных			
	1	2	3	4
M	0,28	0,28	0,28	0,27
± m	±0,02	±0,02	±0,02	±0,02
P	>0,05	>0,05	>0,05	

Таблица 8

Активность АЛТ в сыворотке крови белых крыс после внутрижелудочного многократного введения в течение месяца препарата «Хитозан с фурацилином» в различных дозах, ммоль/л.ч.

Статистические показатели	Группы животных			
	1	2	3	4
M	0,17	0,17	0,17	0,17
± m	±0,01	±0,01	±0,01	±0,01
P	>0,05	>0,05	>0,05	

Таблица 9 Содержание билирубина общего в сыворотке крови белых крыс после внутрижелудочного многократного введения в течение месяца препарата «Хитозан с фурацилином» в различных дозах

Статистические показатели	Группы животных			
	1	2	3	4
M	3,25	3,2	3,27	3,27
± m	±0,12	±0,09	±0,07	±0,09
P	>0,05	>0,05	>0,05	

Таблица 10

Содержание билирубина прямого в сыворотке крови белых крыс после внутрижелудочного многократного введения в течение месяца препарата «Хитозан с фурацилином» в различных дозах

Статистические показатели	Группы животных			
	1	2	3	4
M	1,40	1,48	1,18	1,27
± m	±0,09	±0,07	±0,06	±0,07
P	>0,05	>0,05	>0,05	

Оценка однократного и многократного местно-раздражающего действия препарата «Хитозан с фурацилином» на кожу.

При одно- и многократном нанесении на кожу белых крыс на выстриженный участок препарата «Хитозан с фурацилином», что вещество не вызывает раздражения кожных покровов, симптомов

интоксикации и гибели животных не отмечено. Таким образом, определено, что препарат «Хитозан с фурацилином» местно-раздражающим действием не обладает.

Таблица 11 Состояние гексеналового сна белых крыс после внутрижелудочного многократного введения в течение месяца препарата «Хитозан с фурацилином» в различных дозах, мин.

Статистические показатели	Г руппы животных			
	1	2	3	4
M	24,2	26,2	25,3	25
±m	±0,58	±0,58	• ±0,87	±0,58
P	>0,05	>0,05	>0,05	

Таблица 12

Масса внутренних органов белых крыс после внутрижелудочного многократного введения в течение 1 месяца препарата «Хитозан с фурацилином» в различных дозах, г.

группы животных	Печень	Почки	Селезенка	Сердце	Мозг	Легкие
Контроль	46,82	7,52	4,78	4,40	10,5	12,7
100,0 мг/кг	46,74	7,48	4,91	4,33	10,2	12,5
50,0 мг/кг	46,71	7,41	4,84	4,30	10,0	12,2
10,0 мг/кг	46,679	7,60	4,90	4,32	10,3	12,0

Оценка однократного местно-раздражающего действия препарата «Хитозан с фурацилином» на слизистые оболочки глаз

В конъюнктивальный мешок левого глаза 3-х кроликов однократно вносили 2 капли раствора препарата «Хитозан с фурацилином». Правый глаз служил контролем. При внесении оттягивали внутренний угол конъюнктивного мешка глаза, закапывали препарат, а затем в течении 1 минуты прижимали слезноносовый канал. Наблюдения проводили в течение 7 дней. За весь период наблюдения раздражения не выявлено. Состояние век, склеры, роговицы и ширина зрачка опытного левого глаза не отличалось от правого контрольного. Следовательно, препарат не обладает раздражающим действием на слизистые оболочки глаз.

щим действием на слизистые оболочки глаз.

По этой же методике исследовали другую препаративную форму препарата - гель. Исследованиями также не выявлено явлений раз- морфологию органов и тканей.

Литература

- Базлама А.В., Сливкин А.И. // Экспериментальное доклиническое исследование регенераторной активности субстанции растительных полифенолов. Вестник ВГУ, серия химия, биология, фармация, 2009. № 1, стр. 101-107.
- Байкулов А.К., ДАКадинова, Ф.Х.Иноятлова Р.Ю. Милушева С.Ш. Рашидова Влияние хитозана на межнуклеосомную деградацию ДНК модельных клеток кожи животных. Ж.Теоретической и клин.медицины. Ташкент 2012г. №4 с.7-9.
- Байкулов А.К. // Влияние хитозана на синтез ДНК и РНК при ожогах. Журнал Врач Аспирант Воронеж 2012г№4(53) с.26-39.
- Гуськова Т.А. токсикология лекарственных веществ. Москва. - 2008. С.27-30.
- Иноятлова Ф.Х, Байкулов А.К. // Динамика заживления ран у крыс га модели термического ожога с коррекцией производными хитозана Проблемы биологии и медицины №3 Самарканд 2011 с.72-73
- Доклиническое исследование лекарственных средств (Методические рекомендации). - Киев. 2002г.
- Инструкция по испытанию безопасности лекарственных средств. - Ташкент. -2000г.
- Разработка состава и технологии лекарственных форм с фурацилином на основе хитозаната диссертации и автореферата по ВАК 15.00.01, кандидат фармацевтических наук Олейник, Елена Александровна Самара 2006
- Рашидова С.Ш., Милушева Р.Ю., // Хитин и хитозан Bombix Mori: синтез, свойства и применение. - Ташкент. ФАН, 2009. - 246с.
- Руководство по экспериментальному (доклиническому) изучению новых фармакологических веществ, методы фармакологического доклинического исследования (под редакцией Р.У.Хабриева).
- Феофилова Е.П. Биологические функции и практическое использование хитина. // Прикладная биохимия и микробиология. 1984. -Т20.- Вып.2,- С.147-160
- Muzzarelli RAA, Jeuniaux C., Gooday G.W. Chitin in nature and technology.-Plenum Press, New York, 1986. -420 p.

Выводы

Препарат «Хитозан с фурацилином» при однократном внутрижелудочном введении относится к препаратам малотоксичным, порошок и гель препарата по параметрам острой токсикометрии являются биоэквивалентными.

«Хитозан с фурацилином» не обладает кумулятивным действием.

Препарат «Хитозан с фурацилином» не обладает кожно-резорбтивным действием и местно-раздражающим эффектом.

При длительном внутрижелудочном введении «Хитозан с фурацилином» не оказывает влияние на поведение и динамику массы тела животных.

Препарат не оказывает токсического действия на биохимические показатели, функцию печени, а также отрицательного действия на