УДК: 615.23:616.223/.24-053.2] — 092.8

*Т.В. Звягинцева, проф., Л.Т. Киричек, проф., С.И. Миронченко, А.О. Сыровая, канд. фарм. наук, И.В. Халин*

# ИССЛЕДОВАНИЕ ТОКСИЧНОСТИ НОВОГО КОМБИНИРОВАННОГО ПРЕПАРАТА ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ БРОНХО-ЛЕГОЧНОЙ ПАТОЛОГИИ

*Харьковский государственный медицинский университет*

Проблема возрастных особенностей реагирования организма на лекарственные средства является одной из приоритетных в области возрастной токсикологии [1]. Известно, что причина возникновения у детей своеобразных количественных и качественных реакций на лекарственные средства — незрелость строения и функционирования ряда систем и органов, формирование которых происходит наряду с адаптивными и физиологическими изменениями среды [2]. Поэтому до внедрения в педиатрическую практику лекарственное средство исследуют на неполовозрелых животных [3].

Бронхо-легочная патология стремительно прогрессирует во всем мире и по прогнозам ВОЗ до 2020 года войдет в первую пятерку заболеваний человека и займет третье место в структуре причин смертности [4]. Особенно распространена эта патология у детей, составляя около 40% от общего количества заболеваний в педиатрической практике.

Исходя из современной концепции патогенеза бронхо-легочной патологии, ее лечение представляется весьма сложным и должно быть направлено на разные звенья патологического процесса — спазм бронхов, воспаление, мукоцилиарный клиренс. Это обусловливает необходимость поиска новых лекарственных средств политропного действия [5]. Проведенный нами патентно-информационный поиск показал, что среди существующих препаратов направленного действия мало средств с политропными свойствами, которые бы обеспечивали высокий терапевтический эффект на менее безопасном уровне.

Харьковской фитолабораторией "Ирис" разработан новый комбинированный препарат амкесол (АКС) для лечения бронхо-легочной патологии. В его состав входят амброксол (отхаркивающий, муколитический, противокашлевой, стимулирующий синтез сурфактанта эффекты), кетотифен (противоаллергический, противоастматический эффекты), теобромин (спазмолитический эффект) и экстракт солодки сухой (противовоспалительный, отхаркивающий, спазмолитический эффекты). По нашим предварительным данным, препарат на половозрелых лабораторных животных не проявил общетоксического действия ни в остром, ни в хроническом опыте, что послужило основанием для его изучения на молодых животных разного периода жизни.

Целью настоящей работы явилось изучение в эксперименте безвредности амкесола в детских лекарственных формах — порошок амкесола (П-АКС) и сироп амкесола (С-АКС) на животных пубертатного возраста. Исследовали острую токсичность П-АКС и С-АКС на белых мышах и крысах, их хроническую токсичность на крысах , изучали местнораздражающее и аллергизирующее действие на кроликах и морских свинках.

### Материалы и методы исследования

Исследования проведены на белых мышах обоего пола, массой 24-28 г, белых крысах обоего пола линии Вистар массой 170-280 г, кроликах обоего пола породы "Шиншилла" массой 1,5-2,0 кг, морских свинках обоего пола светлой масти массой 326-580 г. Острая токсичность П-АКС и С-АКС изучена на 60 мышах и 30 крысах, хроническая — на 60 крысах, местнораздражающее действие — на 12 кроликах, аллергизирующее действие — на 36 морских свинках. Опыты проведены на молодых животных пубертатного (3 мес) возраста, что соответствует 14-летнему возрасту человека, сравнительно с интактным (по возрасту) и взрослым контролем. При изучении хронической токсичности и при проведении сенсибилизации в опытах с аллергизирующим действием препараты применяли в дозах 0,5 г/кг (П-АКС) и 0,5 мл/кг (С-АКС). При изучении местнораздражающего действия в глаз кролика закапывали 1 каплю 5% взвеси П-АКС в 3% крахмальной слизи или 1 каплю С-АКС. Контрольным животным вводили растворитель (3% крахмальная слизь для П-АКС и 30% раствор сорбита для С-АКС) в аналогичных объемах. Использовали фармакологические, физиологические, биохимические, морфологические методы исследования (в соответствии с требованиями ГФЦ МЗ Украины [6]).

### Результаты и их обсуждение

В результате проведенных экспериментов было установлено, что АКС в обеих изученных лекарственных формах для животных пубертатного возраста, как и для взрослых, является безвредным препаратом, или обладающим низкой токсичностью (таблица).

В остром опыте АКС в виде порошка и сиропа не вызывает гибели мышей и крыс даже при введении максимально допустимых объемов (мышам — 0,8 мл, крысам — 5 мл) [6]. При этом отмечается некоторое угнетение ЦНС в виде снижения подвижности животных при введении больших доз АКС. Со стороны сердечно-сосудистой, дыхательной, пищеварительной и выделительной систем каких-либо внешних признаков нарушения у молодых и взрослых животных не наблюдается. Это подтверждается результатами визуального осмотра при вскрытии животных, динамикой их массы тела, величиной коэффициентов массы внутренних органов и данными па-

*Таблица*

**Острая токсичность амкесола в детских лекарственных формах**

| Показатели | П-АКС | | | | С-АКС | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | мыши | | крысы | | мыши | | крысы | |
| | 3 мес | взрослые | 3 мес | взрослые | 3 мес | взрослые | 3 мес | взрослые |
| Максимальная исследованная доза | 6 г\кг | 7 г\кг | 9 г\кг | 12г\кг | 9 г\кг | 11 г\кг | 20 г\кг | 25 г\кг |
| Гибель | – | – | – | – | – | – | – | – |
| Динамика массы тела, г | 24-28 | 31-33 | 170-225 | 280-352 | 23,5-32,6 | 28-32 | 180-229 | 280-325 |
| ЧСС | В пределах возрастной нормы | | | | | | | |
| Частота дыхания | В пределах возрастной нормы | | | | | | | |
| Дефекация | Оформленная, в пределах нормы | | | | | | | |
| Уринация | Не отличается от контроля | | | | | | | |
| Макроскопия | Без особенностей | | | | | | | |
| Данные пато-морфологии | Без признаков нарушения структуры | | | | | | | |

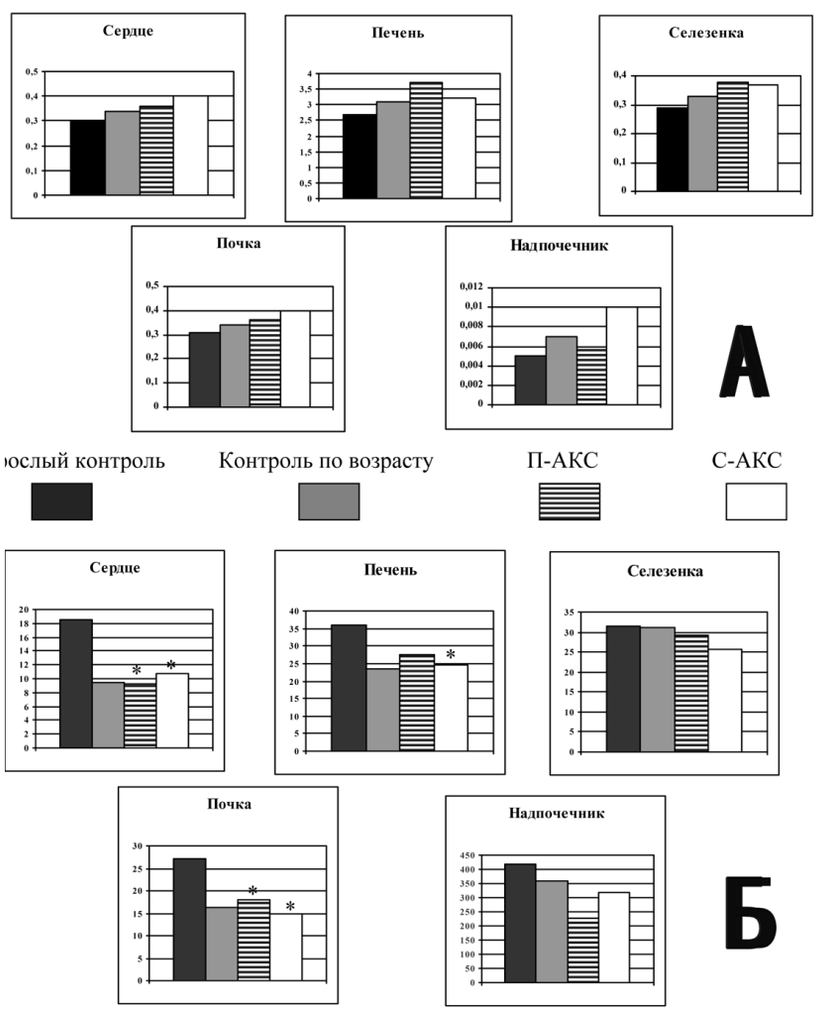


**Рис.1.** Коэффициенты массы внутренних органов (%, А) и содержание в них витамина С (мг%, Б) у пубертатных крыс в хроническом опыте (2 мес). * – P<0,05 по сравнению со взрослым контролем.

томорфологического исследования. Отдаленной гибели животных (14 дней) не было. Судя по однотипной интегральной реакции мышей и крыс исследованных возрастных групп (отсутствие гибели), у них нет видовой чувствительности к АКС, что позволяет предположить безопасность их применения у человека.

Исходя из представленных данных, согласно классификации К.К. Сидорова [7], АКС в обеих детских лекарственных формах для пубертатных животных относится к практически нетоксичным (V класс), а для взрослых — к относительно нетоксичным (VI класс) препаратам [6].

Результаты, полученные при изучении хронической токсичности АКС, показали, что все животные хорошо переносят длительное (60 дней) введение препарата в обеих изученных лекарственных формах, сохраняя естественную физиологическую активность жизненно важных систем и органов. Гибель во всех группах отсутствует. В отличие от взрослых, у молодых животных в хроническом опыте несколько снижались масса органов и содержание в отдельных из них (селезенка, надпочечник) витамина С (рис. 1), что свидетельствует о высокой активности у растущих животных окислительно-восстановительных процессов [8].

Мобилизация аскорбиновой кислоты в надпочечниках отражает также защитное действие АКС, с

которым благоприятно сочетается и отмеченное нами у пубертатных крыс некоторое снижение поведенческих и эмоциональных реакций в "открытом поле" (рис. 2). Сохранение при этом суммационной способности ЦНС и отсутствие в головном мозге структурных изменений исключает нейротоксическое влияние АКС и свидетельствует о седативном действии исследуемого препарата.

У порошка и сиропа АКС при их однократном воздействии на глаз кроликов местнораздражающее действие не проявляется, отсутствует и сенсибилизирующее влияние по данным внутрикожных проб на 10 и 20 дни комбинированного (внутрижелудочного и накожного) воздействия АКС. Это подтверждается стабильным общим состоянием морских свинок, их массой тела, ректальной и кожной температурой, гематологическими диагностическими тестами (реакции специфической агломерации лейкоцитов, альтерации нейтрофилов) и абсолютным числом эозинофилов (снижается).

По данным конъюктивальной пробы на морских свинках препарат не вызывает развития аллергических реакций немедленного (через 15 мин) типа и гиперчувствительности замедленного типа (24-48 ч) ни у молодых, ни у взрослых животных.

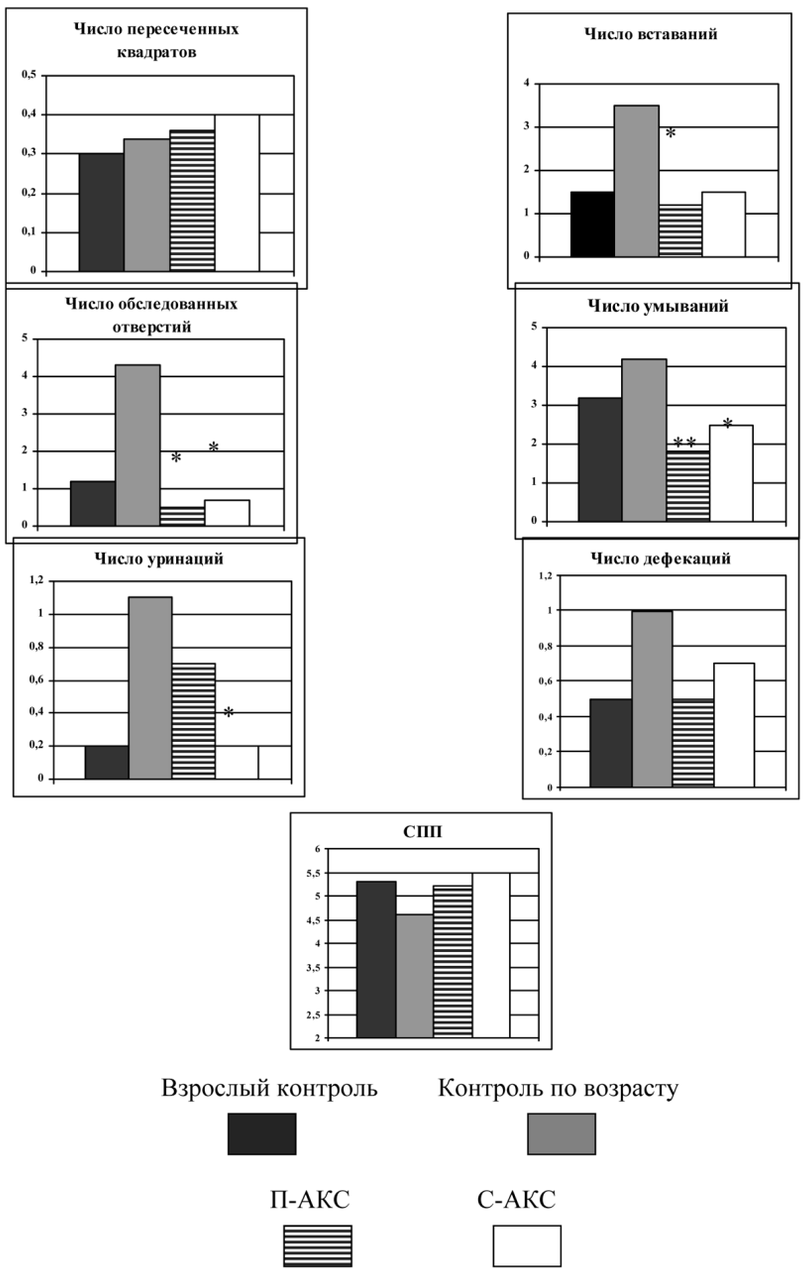


**Рис. 2.** Влияние амкесола в изученных детских лекарственных формах на состояние ЦНС у крыс пубертатного возраста в хроническом опыте (2 мес). ** – P<0,005 по сравнению со взрослым контролем.

**Выводы**

1. Амкесол в детских лекарственных формах (порошок и сироп) при однократном внутрижелудочном введении белым мышам и крысам пубертатного возраста является нетоксичным, в максимально допустимых объемах не вызывает гибели животных. Видовая чувствительность не выражена.
2. Порошок и сироп амкесола в условиях хронического введения (2 мес) крысам пубертатного возраста не вызывает их гибели, не нарушает общее состояние, массу тела и внутренних органов, работу сердца, клеточный состав крови, функции печени и почек. Свойственные пубертатным животным функциональные и структурные особенности организма колеблются в границах возрастной нормы.
3. Амкесол в изученных лекарственных формах не оказывает местнораздражающего действия и не вызывает сенсибилизации, аллергических реакций немедленного и замедленного типа.

## ЛИТЕРАТУРА


1. И.М. Трахтенберг, М.Н. Коршун, Н.Г. Проданчук и др. Очерки возрастной токсикологии — К.: "Авиценна", 2006. — 316 с.
2. Мазурин А.В., Воронцов И.М. Пропедевтика детских болезней — СПб, 2000. — 925 с.
3. Денисова М.Ф., Нікітіна Н.С., Дзюба І.П. та ін. Доклінічне вивчення нешкідливості лікарських засобів, призначених для застосування у педіатрії / Методичні рекомендації. — Київ, 2002. — 27 с.
4. Global Initiative for chronic obstructive lung disease/ National Institutes of

Health. — Bethesda, 2001. — P. 10- 11.
5. Антипкін Ю.Г., Величко М.І. Патогенетичне обгрунтування комплексної терапії рецидивуючих та хронічних бронхітів у дітей / Матеріали 11-го з'їзду педіатрів України. — Київ, 2005. — С. 97- 98.
6. Доклінічні дослідження лікарських засобів. Методичні рекомендації / Під ред. О.В. Стефанова — Київ: "Авіцена", 2001. — С. 74- 98.
7. Сидоров К.К. Токсикология новых промышленных химических веществ. — Москва: Медицина, 1973. — Вып. 3. — 47 с.
8. Западнюк И.П., Западнюк В.И., Захария Е.А. Лабораторные животные. — Киев: изд-во "Вища школа", 1974. — С.199.

*Т.В. Звягінцева, Л.Т. Киричок, С.І. Миронченко, Г.О. Сирова, І.В. Халін*

## ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНЕ ВИВЧЕННЯ ТОКСИЧНОСТІ НОВОГО КОМБІНОВАНОГО ПРЕПАРАТУ ДЛЯ ЛІКУВАННЯ БРОНХОЛЕГЕНЕВОЇ ПАТОЛОГІЇ

В експерименті на пубертатних тваринах вивчена гостра, хронічна (2 міс) токсичність, місцевоподразнююча та алергізуюча дія комбінованого рослинного препарату амкесол в дитячих лікарських формах (порошок, сироп). Встановлені низька загальна токсичність препарату, відсутність місцевоподразнюючої та сенсибілізуючої дії.

*T.V. Zvyagintseva, L.T. Kyrychok, S.I. Mironchenko, A.O. Syrovaya, I.V. Khalin*

## EXPERIMENTAL STUDY OF TOXYCITY OF NEW COMBINED MEDICINE FOR BRONCHOPULMONARY PATHOLOGY TREATMENT

Acute, chronic (2 month) toxicity, local irritate and allergic action of combined plant drug amkesol in children drug forms (powder, syrup) in experiment on various type of pubertal animals were studied. Down level of common toxicity, absence of local irritate and allergic action in all experimental cases were shown.