

*М. Я. Кудря, к.б.н., І. А. Палагіна, к.б.н., Н. В. Устенко,
Н. В. Мельниківська, О. В. Кудря, к.м.н., С. П. Кустова, к.ф.н.,
М. В. Жураковська, Т. О. Павленко, М. О. Бойко*

ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНЕ ВИВЧЕННЯ ТОКСИЧНОСТІ М'ЯКОЇ ЛІКАРСЬКОЇ ФОРМИ ФЕНСУКЦИНАЛУ

*ДУ "Інститут проблем ендокринної патології
ім. В. Я. Данилевського АМН України", м. Харків*

Цукровий діабет (ЦД) є одним з найбільш поширених та важких гетерогенних ендокринних захворювань, що характеризуються високим ризиком розвитку діабетичних мікро- і макроангіопатій (нефро- та ретинопатія, гангрена нижніх кінцівок, інфаркт міокарду, інсульт), які є основними причинами ранньої інвалідизації та смертності хворих на ЦД. Тому актуальною залишається проблема створення та впровадження у медичну практику нових ефективних вітчизняних лікарських засобів для профілактики та лікування ЦД та його ускладнень. Для місцевого лікування ран та виразкових уражень, зокрема при ЦД, в ДУ "Інститут проблем ендокринної патології ім. В.Я. Данилевського АМН України" пропонується оригінальний дерматологічний засіб у вигляді м'якої лікарської форми (МЛФ) β -фенілетиламіду 2-оксисукцинанілової кислоти (фенсукцинал) [1]. У складі цього лікарського засобу міститься 1 г фенсукциналу (діюча речовина) на 100 г МЛФ, а також різні допоміжні речовини.

Раніше дослідженнями, які виконувались на експериментальних моделях ЦД різного генезу, встановлено здатність фенсукциналу стимулювати регенерацію β -клітин підшлункової залози та запобігати розвитку їх функціональної неповноцінності, протективний та терапевтичний ефект щодо специфічних діабетичних мікро- та макросудинних ускладнень. Виявлено також антиоксидантну активність цієї сполуки та її здатність нормалізувати ліпідний метаболізм [2]. Ці фарма-

кологічні властивості фенсукциналу були підставою для створення на його основі перорального антидіабетичного засобу (таблетки по 300 мг), який призначено для гальмування клінічної маніфестації ЦД 2-го типу, корекції інсулінорезистентних станів, у тому числі метаболічного синдрому, запобігання та ослаблення діабетичних ускладнень [3, 4]. Молекулярними механізмами антидіабетичної дії фенсукциналу є зниження неферментативного глікозилювання, поліпшення біоенергетичних процесів та пригнічення оксидативного стресу в мітохондріях [5, 6]. Успішно проведені клінічні випробування обґрунтовують перспективність фенсукциналу як ефективного антидіабетичного засобу. Всебічно вивчено особливості його токсикодинаміки з визначенням гігієнічного нормативу в повітрі робочої зони, що спрямовано на створення безпечних умов праці на виробництві [7-9].

Проведено експериментальні дослідження щодо можливості застосування фенсукциналу у вигляді МЛФ для лікування уражень шкіри при наявності та відсутності ЦД. На моделі високодозового стрептозотцинового діабету з асептичним запаленням шкіри, яку відтворювали на щурах, встановлено ефективну дозу МЛФ фенсукциналу, яка складає 1 г на тварину і наноситься на уражені ділянки шкіри тонким шаром раз на день протягом 15-20 діб. Сьогодні тривають доклінічні випробування 1% МЛФ фенсукциналу, важливим етапом яких є оцінка безпеки його застосування та прогнозування ризику виникнення негативних ефектів

на стадії клінічних випробувань.

Метою роботи було дослідження гострої та субхронічної токсичності 1 % МЛФ фенсукциналу з урахуванням можливих функціональних та метаболічних змін в організмі тварин.

Матеріали і методи дослідження

Гостру токсичність 1 % МЛФ фенсукциналу вивчали на 24 білих нелінійних статевозрілих щурах-самцях та 24 щурах-самицях (маса тіла 180-260 г) за умов внутрішньошлункового та наскірного шляхів надходження, субхронічну — на 16 щурах-самцях (маса тіла 200-250 г) та 16 щурах-самицях з масою тіла 150-210 г при наскірному нанесенні. Щури були вирощені у віварії ДУ "Інститут проблем ендокринної патології ім. В.Я. Данилевського АМН України" і пройшли акліматизацію в умовах кімнати для проведення випробувань протягом 7-ми днів. Утримання в умовах віварію та маніпуляції з тваринами проводили відповідно до "Загальних етичних принципів експериментів на тваринах" [10].

Для вивчення гострої токсичності 1 % МЛФ фенсукциналу вводили щурам (6 самців та 6 самок) внутрішньошлунково натще в дозі 10000 мг/кг маси тіла, розм'яшкуючи її перед цим до рідкого стану на водяні бані. МЛФ вводили у фізіологічно допустимій кількості в два прийоми з інтервалом 60 хв. Доступ тварин до води був вільним, до їжі їх допускали через 3 год після повторного введення речовини. Контрольним щурам вводили основу МЛФ в аналогічній кількості.

При одноразовому наскірному нанесенні МЛФ на депільовану поверхню шкіри щурів (6 самців та 6 самок) розміром 10x9,5 см² (приблизно 30 % від площі шкірних покривів тварин) випробували дозу 5000 мг/кг маси тіла (50 мг/кг діючої речовини), що відповідає 11,3 мг/см². Контрольним щурам (6 самців та 6 самок) наносили основу МЛФ в тій же кількості.

Після одноразової експозиції МЛФ спостереження за станом тварин здійснювали впродовж 14 діб згідно з [11]. У тварин досліджували поведінку, відношення до їжі та води, стан шкіри. Масу тіла реєстрували в динаміці: через 3, 7 та 14 діб. По закінченні терміну спостереження

тварин знеживлювали під легким ефірним наркозом, проводили розтин і макроскопічний огляд внутрішніх органів з визначенням коефіцієнтів їх маси.

Субхронічну токсичність 1 % МЛФ фенсукцинала досліджували на щурах обох статей за умов 30-разових аплікацій на депільовану шкіру спини площею 4x4 см в дозі $1/2$ від максимально введеної (5000 мг/кг в гострому досліді), яка становить 2500 мг/кг маси тіла (30 мг/см²). Контрольним тваринам наносили основу МЛФ в такій же кількості. Експозиція — 4 год на добу. Кожна дослідна та контрольна група нараховувала по 8 тварин.

В динаміці експерименту (кожний тиждень) у щурів реєстрували масу тіла з паралельним спостереженням за поведінкою, зовнішнім виглядом, відношенням до їжі та води, станом шкіри. Через 15 та 30 аплікацій у щурів досліджували функціональний стан ЦНС з реєстрацією показників орієнтовно-дослідницької діяльності та емоційної активності, визначали морфологічний склад периферичної крові (вміст еритроцитів, лейкоцитів, лейкоцитарна формула), рівень загального, окисленого гемоглобіну та метгемоглобіну.

Після 30-разового епікутанного надходження МЛФ у тварин визначали коефіцієнти маси внутрішніх органів, оцінювали коагулограму (час згортання крові, час рекальцифікації плазми крові, протромбіновий індекс, рівень фібриногену) [12]. У цей же термін експерименту досліджували деякі показники, які характеризують функціональний стан нирок: рівень сечовини, креатиніну та хлоридів у сироватці крові та сечі (стандартні тест-набори "Філісіт-Діагностика", Україна), а також рН сечі. Визначали також ряд біохімічних показників стану основних видів метаболізму: ліпідного (рівень загальних ліпідів та холестерину у сироватці крові (тест-набори "Філісіт-Діагностика", Україна), білкового (рівень загального білка, протеїнограма, тимолова проба (тест-набори "Філісіт-Діагностика", Україна), активності АлАТ і АсАТ у сироватці крові (тест-набори АТ "Реагент", Україна), вуглеводного обміну (вміст глюкози у крові з використанням аналізатора "Ексан-Г" та глікогену у гомогенаті

печінки [13]). Стан процесів пероксидного окиснення ліпідів (ПОЛ) оцінювали за вмістом дієнових кон'югатів (ДК) у сироватці та гомогенаті печінки [14] і сполук, що реагують з тіобарбітуровою кислотою (ТБКАС), у крові та гомогенаті печінки [15]. Серед показників стану антиоксидантної системи (АОС) у сироватці крові досліджували рівень відновленого глутатіону [16] та церулоплазміну [17], у гомогенаті печінки — активність каталази [18].

Дані обробляли методами варіаційної статистики з використанням класичного t-критерію Ст'юдента та модифікованого критерію з роздільними оцінками дисперсій. Для аналізу даних природу маси тіла, поведінкових реакцій та деяких гематологічних показників застосовували U-критерій Уїлкоксона-Манна-Уїтні [19].

Результати та їх обговорення

При вивченні гострої токсичності 1 % МЛФ фенсукцинала в експериментах на щурах обох статей за умов внутрішньошлункового та нашкірного застосування в максимально введених дозах: 10000 мг/кг та 5000 мг/кг маси тіла відповідно, будь-яких клінічних ознак інтоксикації та загибелі тварин не зареєстровано. Протягом всього терміну спостереження (14 діб) тварини були охайними, активними, мали задовільний апетит, реагували на звукові та світлові подразники, у них зберігалась рефлекторна збудливість, порушення дихання, сечовиділення та дефекації не відмічали. У щурів обох статей при двох шляхах надходження МЛФ відбувались деякі коливання в прирості маси тіла в окремі періоди спостереження, але вірогідної різниці між контрольною та піддослідними групами не виявлено.

При огляді шкірного покриву, слизових оболонок природних отворів та макроскопічному обстеженні внутрішніх органів після розтину тварин не виявлено ознак інтоксикації або інших проявів патологічних процесів. За розміром, кольором, консистенцією, а також розташуванням внутрішні органи тварин не виходили за межі норми. З боку коефіцієнтів маси внутрішніх органів щурів змін також не зареєстровано.

Таким чином, за критерієм ЛД₅₀, що перевищує 10000 мг/кг при

внутрішньошлунковому введенні та 5000 мг/кг при нашкірному нанесенні, 1 % МЛФ фенсукцинала відноситься до V класу токсичності — практично нетоксичні речовини згідно з [20]. При даних шляхах введення МЛФ не викликає змін приросту маси тіла у щурів-самців та щурів-самиць, не впливає на стан загальнотрофічних процесів в організмі за даними дослідження коефіцієнтів маси внутрішніх органів тварин. Це свідчить про її безпечність за даних умов застосування.

Дослідження можливої підгострої токсичності 1 % МЛФ фенсукцинала при 30-разовому нашкірному нанесенні в дозі 2500 мг/кг маси тіла показали, що впродовж всього експерименту маса тіла щурів-самців та щурів-самиць вірогідно не відрізнялась від значень цього показника у контрольних тварин. Після 30 аплікацій у щурів-самців зареєстровано вірогідне зниження коефіцієнту маси селезінки, у щурів-самиць — вірогідне підвищення коефіцієнту маси наднирників, проте ці зміни відбувались у межах коливань фізіологічної норми. Отже, будь-яких порушень метаболічних процесів в організмі тварин за таких умов застосування МЛФ не зафіксовано.

1 % МЛФ фенсукцинала також не спричиняє токсичної дії на функціональний стан ЦНС, враховуючи відсутність в динаміці субхронічного експерименту вірогідних змін з боку показників орієнтовно-дослідницької діяльності та емоційної активності у піддослідних щурів обох статей порівняно з контрольними. Не виявлено і її негативного впливу на функціональний стан нирок у щурів обох статей, виходячи з відсутності вірогідних порівняно з контролем змін рН сечі, вмісту сечовини, креатиніну та хлоридів у сироватці крові та сечі.

При дослідженні субхронічного впливу 1 % МЛФ фенсукцинала на морфологічний склад периферичної крові, рівень загального, окисленого гемоглобіну та метгемоглобіну у щурів обох статей вірогідних змін порівняно з контролем не зареєстровано.

Результати дослідження параметрів системи гемостазу за впливу 1 % МЛФ фенсукцинала наведені в табл. 1.

Аналіз коагулограми показав, що під впливом дослідженої МЛФ у

Таблиця 1

Деякі показники стану коагуляційної ланки системи гемостазу у щурів за умов 30-разових аплікацій 1 % МЛФ фенсукциналу ($\bar{x} \pm S_{\bar{x}}$, n=6:8)

Показник		Контроль	1 % МЛФ фенсукциналу
<i>щури-самці</i>			
Час згортання крові, с	15 апл.	136,7±1,8	164,1±10,8*
	30 апл.	142,0±5,4	125,9±5,9
Час рекальцифікації плазми крові, с		132,9±7,3	136,4±9,8
Протромбіновий індекс, %		78,6±10,0	103,6±8,3
Рівень фібриногену, мг/мл		12,3±1,4	15,4±0,4
<i>щури-самці</i>			
Час згортання крові, с	15 апл.	127,6±2,1	139,5±3,7
	30 апл.	126,1±9,7	107,5±5,3
Час рекальцифікації плазми крові, с		35,6±3,3	59,5±4,2*
Протромбіновий індекс, %		102,0±6,9	63,0±7,3*
Рівень фібриногену, мг/мл		14,3±0,8	8,7±0,8*

Примітка: * — $p < 0,05$ порівняно з контролем

щурів-самців лише подовжується час згортання крові. Проте, враховуючи той факт, що даний параметр відноситься до дуже лабільних, його підвищення на 20 % можна оцінити як фізіологічне, до того ж ці зміни знаходяться в межах фізіологічної норми для щурів. Що стосується щурів-самиць, то за таких умов експерименту в піддослідній групі зафіксовані деякі вірогідні зміни в плазмовій ланці системи гемостазу (подовження часу рекальцифікації, зниження протромбінового індексу та вмісту фібриногену в плазмі), які вказують на зниження коагуляційного потенціалу крові самиць. Отримані дані можуть свідчити про певний позитивний вплив 1 % МЛФ фенсукциналу, оскільки у разі її застосування у хворих на ЦД, який супроводжується гіперкоагуляцією, можливе зменшення тромбогенного ризику.

Здатність МЛФ викликати гіпокоагуляцію обґрунтовує доцільність подальших досліджень щодо її впливу на коагуляційний гемостаз на рівні терапевтичних доз.

Дослідженнями субхронічного впливу 1 % МЛФ фенсукциналу на основні види метаболізму у щурів обох статей не виявлено вірогідних

змін показників білкового, вуглеводного та ліпідного обміну, за винятком статистично значущого зниження вмісту глікогену в гомогенаті печінки щурів-самців (до 2995,2±61,5 мг % у досліді проти 4009,6±176,9 мг % у контролі), що у випадку застосування мазі на основі антидіабетичної сполуки можна вважати навіть позитивним моментом. Проте, це зрушення знаходилося в межах фізіологічної норми і мало, ймовірно, транзиторий характер. Підвищення рівня АлАт у сироватці крові щурів-самців (до 0,90±0,03 мккат/л у досліді проти 0,80±0,02 мккат/л у контролі) також не виходило за межі нормативного діапазону. Отже, 1 % МЛФ фенсукциналу при субхронічному надходженні не викликала порушень основних метаболічних процесів.

Вплив 1 % МЛФ фенсукциналу в умовах субхронічного епікутанного надходження на стан процесів ПОЛ та системи антиоксидантного захисту проявляється у щурів-самців у вигляді антиоксидантного ефекту. Як видно з даних таблиці 2, під впливом МЛФ у крові тварин вірогідно знижується вміст ТБКАС та відмічається тенденція до вірогідного підвищення у сироватці

крові рівня церулоплазміну. У щурів-самиць показники ПОЛ та АОС вірогідних змін не зазнали.

Таким чином, в умовах субхронічного експерименту на щурах обох статей доведено, що МЛФ при нашкірному нанесенні в дозі 2500 мг/кг маси тіла не чинить токсичного впливу на організм тварин. Про це свідчить відсутність змін (або коливання у межах фізіологічної норми) показників, які досліджували з метою виявлення можливих несприятливих ефектів МЛФ на стан цілісного організму, окремих його органів та систем (ЦНС, нирок, печінки, крові).

Важливим фактом, що підтверджує безпечність нашкірного застосування 1 % МЛФ фенсукциналу є стабільність прооксидантно-антиоксидантної системи у щурів-самиць та ознаки прояву антиоксидантної дії лікарського засобу, які виявлені у щурів-самців. При субхронічному надходженні МЛФ були зареєстровані зміни показників коагулограми, напрямок яких вказує на зниження коагуляційного потенціалу плазми крові. Проте враховуючи, що 1 % МЛФ фенсукциналу призначена насамперед для лікування виразкових уражень шкіри при ЦД, який сполучений з ризиком розвитку тромбогенних ускладнень, зміни з боку коагуляційного гемостазу такого напрямку, можливо, будуть мати позитивний характер, сприяючи за даних умов зниженню тромботичного ризику.

Висновки

1. М'яка лікарська форма фенсукциналу є практично нетоксичною за критерієм ЛД₅₀ за умов гострого внутрішньошлункового та нашкірного надходження.
2. В умовах субхронічного нашкірного нанесення в дозі 2500 мг/кг 1 % МЛФ фенсукциналу не чинить будь-якого токсичного впливу на стан загальнотрофічних процесів, морфологічний склад периферичної крові, функціонування ЦНС, функціонально-метаболічний стан печінки та нирок щурів обох статей.
3. При субхронічних аплікаціях 1 % МЛФ фенсукциналу стан прооксидантно-антиоксидантного гомеостазу у щурів-самиць залишається стабільним, а у щурів-

Показники ПОЛ та антиоксидантної активності у щурів за умов 30-разових аплікацій 1 % МЛФ фенсукциналу ($\bar{X} \pm S_{\bar{X}}$, n = 8)

Показник	Контроль	1 % МЛФ фенсукциналу
<i>щурі-самці</i>		
Дієнові кон'югати:		
— сироватка, мкмоль/мл	0,6±0,4	0,7±0,
— печінка, мкмоль/г	47,1±2,7	45,9±1,8
ТБК-активні сполуки :		
— кров, мкмоль/мл	1,5±0,2	0,81±0,06*
— печінка, мкмоль/г	79,6±4,3	85,4±2,82
Глутатіон, мг%	30,3±2,4	31,4±1,5
Каталаза, мкат/л/мин	10,2±0,5	9,2±0,3
Церулоплазмін, мг/л	505±61	647±44**
<i>щурі-самці</i>		
Дієнові кон'югати:		
— сироватка, мкмоль/мл	0,62±0,05	0,60±0,04
— печінка, мкмоль/г	40,6±1,7	45,9±1,5
ТБК-активні сполуки :		
— кров, мкмоль/мл	1,6±0,2	1,6±0,1
— печінка, мкмоль/г	72,4±2,1	69,4±1,7
Глутатіон, мг%	16,1±1,9	19,7±1,6
Каталаза, мкат/л/мин	9,2±0,3	9,1±0,4
Церулоплазмін, мг/л	596±49	563±48

Примітка: ** — відхилення проявляється у вигляді тенденції (0,05 < p < 0,1)

самців виявлені ознаки підвищення активності системи антиоксидантного захисту, які мають адаптивний характер.

4. 1 % МЛФ фенсукциналу при субхронічному епікутанному надходженні в дозі 2500 мг/кг здатна викликати зниження коа-

гуляційного потенціалу плазми крові у щурів-самців.

ЛИТЕРАТУРА

- Пат. 29288 UA, МПК (2006) А61К 31/165, А61К 9/107. Спосіб лікування поверхневих уражень шкіри, що виникають за наявності цукрового діабету I типу / Ю.І. Караченцев, В.В. Полторак, С.П. Кустова та ін. (UA); заявник і патентовласник ДУ "Інститут проблем ендокринної патології ім. В. Я. Данилевського АМН України" (UA). — № u200709654 ; заявл. 27.08.07 ; опубл. 10.01.08, Бюл. № 1. — 4 с.
- Горбенко Н. І. Патогенетичне обґрунтування ефективності похідного янтарної кислоти — фенсукциналу в терапії цукрового діабету та його судинних ускладнень: Автореф. дис. ... д-ра біол. наук, Харків, 2004. — 34 с.
- Пат. 38418А Україна, МПК7 А61К31/165. Засіб для стимуляції регенеративних процесів в інсулінпродукуючому апараті підшлункової залози / В.В. Полторак, Н.І. Горбенко, О.І. Гладких, О.В. Іванова (UA) ; Інститут проблем ендокринної патології ім. В.Я. Данилевського АМН України (UA). — № 2000063870 ; Заяв. 30.06.00; Опубл. 15.05.01, Бюл. № 4. — 3 с.
- Пат. 37895А UA, МПК7 А61J 3/10, А61К 31/165. Засіб для профілактики і лікування діабетичних мікроангіопатій / В.В. Полторак, Н.І. Горбенко, Л.П. Пивоваревич та ін. (UA); заявник і патентовласник Інститут проблем ендокринної патології ім. В. Я. Данилевського АМН України (UA). — № 200042456; заявл. 28.04.00 ; опубл. 15.05.01, Бюл. № 4. — 5 с.
- Горбенко Н. І. Вплив фенсукциналу на функціональний стан мітохондрій печінки щурів із стрептозоточиновим діабетом // Експерим. клініч. фізіол. біохімія. 2003. — № 3. — С. 92 — 96.
- Горбенко Н. І. Влияние фенсукцинала на показатели оксидативного стресса в митохондриях печени крыс со стрептозоточиновым диабетом // Пробл. эндокрин. патол. — 2004. № 2. — С. 91 — 95.
- Особенности метаболических и иммунологических изменений в организме крыс при субхроническом воздействии антидиабетических средств / И. А. Палагина, М. Я. Кудря, В. В. Козарь, А. В. Кудря // Токсикол. вестн. — 2008. — № 2. — С. 16-21.

8. Палагіна І. А., Кудря М. Я., Колодуб Ф. А. та ін. Визначення критеріїв токсичної дії деяких антидіабетичних засобів для їх гігієнічного регламентування // Укр. журн. пробл. мед. праці. — 2007. — № 1(9). — С. 31-40.
9. Колодуб Ф. А., Кудря М. Я., Іванов С. В. та ін. Біохімічні аспекти пошкоджуючої дії антидіабетичного лікарського засобу — похідного янтарної кислоти // Совр. пробл. токсикол. — 2005. — № 3. — С. 32-36.
10. Загальні етичні принципи експериментів на тваринах // Ендокринологія. — 2003. — Т. 8, № 1. — С. 142-145.
11. Доклінічні дослідження лікарських засобів: Методичні рекомендації / Під ред. О.В. Стефанова. — Київ: Авіцена, 2001. — С. 77-108.
12. Лабораторные методы исследования в клинике: Справочник / под ред. В. В. Меньшикова. — М.: Медицина, 1967. — 386 с.
13. Прохорова М. И., Тупикова З. Н. Большой практикум по углеводному и липидному обмену. — Л.: Изд-во Ленингр. ун-та, 1965. — 218 с..
14. Стальная И. Д. Метод определения диеновой конъюгации ненасыщенных высших жирных кислот / В кн.: Современные методы в биохимии / Под ред. В. Н. Ореховича. — М.: Медицина, 1977. — С. 63 — 64.
15. Стальная И. Д., Гаришвили Г. Т. Метод определения малонового диальдегида с помощью тиобарбитуровой кислоты / Там же. — С. 66 — 67.
16. Мишенева В. С., Горюхина Т. А. Наличие глутатиона в нормальных и опухолевых тканях человека и животных // Вопр. онкол. — 1968. — Т. 14, № 10. — С. 46 — 49.
17. Клиническая лабораторная диагностика в ветеринарии : справочное издание / И. П. Кондрахин, Н. В. Курилов, А. Г. Малахов и др. — М.: Агропромиздат, 1985. — 286 с.
18. Королюк М. А., Иванова Л. И., Майорова И. Г. Метод определения активности каталазы // Лаб. дело. — 1988. — № 1. — С. 16.
19. Лапач С. Н., Губенко А. В., Бабич П. Н. Статистические методы в медико-биологических исследованиях с использованием Excel. — К.: Моритон, 2000. — 320 с.
20. Сидоров К. К. О классификации токсичности ядов при парентеральных способах введения / В сб. науч. тр.: Токсикология новых промышленных химических веществ / Под ред. А. А. Летавета, И. В. Саноцкого. — М.: Медицина, 1973. — Вып. 13. — 158 с.

*М. Я. Кудря, И. А. Палагина, Н. В. Устенко,
Н. В. Мельниковская, А. В. Кудря, С. П. Кустова,
М. В. Жураковская, Т. А. Павленко, М. А. Бойко*

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЕ ИЗУЧЕНИЕ ТОКСИЧНОСТИ МЯГКОЙ ЛЕКАРСТВЕННОЙ ФОРМЫ ФЕНСУКЦИНАЛА

В экспериментах на крысах обоего пола исследована острая и подострая токсичность нового дерматологического средства — мягкой лекарственной формы, которая разработана на основе β -фенилетиламида 2-оксисукцинаниловой кислоты (фенсукцинал). Установлено, что мягкая лекарственная форма фенсукцинала не оказывает токсического действия на организм животных, функционально-метаболическое состояние отдельных его органов и систем. При субхронической экспозиции проявляет позитивные антиоксидантный и антитромботический эффекты.

*M. J. Kudrya, I. A. Palagina, N. V. Ustenko,
N. V. Melnikovskaya, A. V. Kudrya, S P. Kustova,
M. V. Zhurakovskaya, T. O. Pavlenko, M. A. Boyko*

THE EXPERIMENTAL STUDYING OF THE TOXICITY OF THE SOFT PHARMACEUTICAL DOSAGE FORM OF PHENSUCCINAL

Acute and subacute toxicity of new dermatological remedy — soft pharmaceutical dosage form based on β — phenylaethylamid 2 — oxysuccinanyl acid (phensuccinal) has been studied in the experiments both on the male and female rats. It has been established that soft pharmaceutical dosage form of phensuccinal has no toxicity effects on the functional and metabolic state of the whole rats' organism and their individual organs and systems. Antioxidant activity and antithrombing effect have been shown during the subchronic exposure.