

УДК: 619.616.24-002.153-053.2:636.22/.28

МОРФОЛОГИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ИЗУЧЕНИЯ МЕСТНОГО ДЕЙСТВИЯ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ

Паршин П.А., Сулейманов С.М., Абрамов В.Е.

ФГБОУ ВПО «Воронежский государственный аграрный университет им. императора Петра I», г. Воронеж, Россия

Введение. Для рационального применения новых лекарственных средств, достижения их максимального терапевтического действия и предупреждения их нежелательных реакций необходимо уже на стадии испытаний получить всестороннюю характеристику препарата, данные о лечебных и возможных отрицательных свойствах. При токсикологических исследованиях устанавливают характер и выраженность возможного повреждающего действия препаратов на экспериментальных животных. Изучение повреждающего действия исследуемого препарата на организм экспериментальных животных позволяет определить, какие органы и ткани наиболее чувствительны к данному веществу и на что следует обратить особое внимание при клинических исследованиях.

Основная задача исследования – выявление местнораздражающего действия препарата. Оценка местнораздражающего действия должна проводиться визуально (макроскопически) и с использованием гистологических методов. Материал для гистологического исследования необходимо брать в 2-3 срока. Первый срок зависит от режима введения препарата. Если препарат вводился однократно, то рекомендуется участки исследуемой ткани для морфологического изучения брать на 3-5-й день после его применения. Если многократно - то участки мест введения должны быть взяты на 1-3-й день после последнего применения препарата. Второй срок установлен с целью определения развития процесса или его обратимости.

Возникновение тромбозов и тромбов при внутривенном применении, образование некрозов, абсцессов в мышцах и подкожной клетчатке при подкожном и внутримышечном введении, возникновение язв при пероральном применении, образование выпота, развитие спаечного процесса или слипчивого перитонита при внутрибрюшинном применении рассматриваются как противопоказания для дальнейшего токсикологического изучения препарата.

К разряду быстрой оценки относится изучение местнораздражающего действия препарата при нанесении на конъюнктиву глаза кролика в рекомендуемом режиме и концентрации. Определение раздражающего действия препарата на конъюнктиву глаз кроликов проводится визуальной оценкой в баллах.

Количество животных для оценки местно-тканевых реакций препаратов должно быть достаточным для проведения морфологических исследований. На каждый срок взятия материала рекомендуется от 2 до 3 крупных животных (кролики) и от 3 до 5 мелких животных (крысы, морские свинки).

Изучение раздражающего действия препарата на кожу может быть проведено на кроликах при накожной аппликации с учетом функциональных и структурных изменений кожи: эритемы, отека, трещин, изъязвлений, изменения температуры.

Задачей настоящего исследования являлось изучение раздражающего и кожно-резорбтивного действия инъекционной лекарственной формы антибактериального препарата на основе энрофлоксацина и колистина.

Методы исследований. Изучение раздражающего действия препарата на кожу проведено на кроликах массой 2,2-2,4 кг при накожной аппликации с учетом функциональных и структурных изменений кожи: эритемы, отека, трещин, изъязвлений, изменения температуры. Раздражающее действие препарата при внутрикожном методе введения оценивали по интенсивности окрашивания тканей при внутривенном введении 1% раствора трепанового синего по 8-ми балльной системе. Определение раздражающего действия препарата на конъюнктиву глаз кроликов проводили визуальной оценкой в баллах. Исследования по изучению кожно-резорбтивного действия препарата выполнены на белых мышах и крысах.

Результаты исследований. Изучение раздражающего действия на кожу проведено на 12 кроликах массой 2,2-2,4 кг. Количество животных в опытной и контрольной группах составляло по 6 особей. Исследуемый препарат наносили в чистом виде. Площадь нанесения составляла 80-82 см² (5% от общей поверхности тела животных). За два дня до эксперимента тщательно выстригали шерсть на спине, избегая механических повреждений кожных покровов. Лекарственное средство равномерно распределяли по поверхности участка в дозах от 20 до 100 мг/см² (соответственно 0,02-0,10 мл/см²). Экспозиция 4 часа, после чего кожу аккуратно протирали ватным тампоном, смоченным дистиллированной водой. Реакцию кожи на воздействие препарата оценивали через 1 и 16 часов после однократного нанесения. Животным контрольной группы проводили аппликации лекарственной основы препарата.

Согласно полученным данным при однократной аппликации на кожные покровы кроликам при плотности нанесения от 0,020 до 0,10 мл/см² лекарственное средство не вызывает повреждение кожи в виде эритемы или ее отеков.

Определение раздражающих свойств препарата при внутрикожном методе введения провели в опыте на 2 кроликах. Животных фиксировали в спинном положении; на животе выстригали шерстный покров. Выстриженный участок кожи делили на 6 полей площадью около 20 см². В центре 3 полей каждого кролика вводили лекарственное средство внутрикожно в объеме 0,1 см³. Через 20 минут внутривенно вводили 1 % раствор трепанового синего в дозе 1 см³/кг массы тела кролика. Через 30, 60 и 180 минут после введения красителя исследовали окраску кожных зон в местах инъекции композиции.

В опыте установлено, что через 30 минут после введения отмечается слабое раздражающее действие, через 60 и 180 минут раздражающее действие препарата было умеренным, через 4 часа – слабым, а через 5 часов отсутствовало.

При изучении раздражающего действия лекарственного препарата на конъюнктиву кроликов установлено, что клиническое состояние кроликов остается в пределах показателей здоровых животных.

При визуальной оценке состояния конъюнктивы, роговицы и век глаз кроликов установлено, что препарат вызывает слабое раздражение конъюнктивы спустя 1 час после закапывания, которое самопроизвольно исчезает к 5-му часу.

Оценка кожно-резорбтивного действия неразведенного препарата на 40 белых мышках массой 202 г проведена с использованием «пробирочного метода». Время экспозиции - по 2 часа в сутки в течение 14 суток. Учет реакции проводили по гибели животных, изменению массы и температуры тела, изменению лейкоцитов и эритроцитов в периферической крови, общему состоянию и внешнему виду животных. Полученные данные свидетельствуют о том, что лекарственный препарат не обладает кожно-резорбтивным эффектом. Органического повреждения хвоста животных опытной группы не выявлено.

При оценке кожно-резорбтивного действия препарата в опытах на 40 белых крысах массой 210 г лекарственное средство наносили на предварительно подготовленные участки кожи при плотности нанесения 50-60 мл/см² и экспозиции 2 часа. Продолжительность опыта составила 20 суток, кратность нанесения - 6 раз в неделю. Критериями кожно-резорбтивного действия препарата служили выживаемость животных, изменения их массы и температуры, показатели крови, внешний вид, поведение, изменения со стороны кожных покровов. 18-ти кратная аппликация препарата на кожные покровы крыс не вызывает гибели животных, не нарушает целостности кожи на месте нанесения, не влияет на клиническое состояние животных.

Заключение. Инъекционная форма препарата на основе энрофлоксацина и колистина обладает слабовыраженным раздражающим действием на кожу и слизистые оболочки. Композиция при длительном применении не обладает кожно-резорбтивным свойством.

Литература. 1. Гацура В.В. Методы первичного фармакологического исследования биологически активных веществ. М., Медицина, 1974. – С.81-83.