

В. О. Тарасенко¹, Г. М. Войтенко²,
Л. Л. Давтян², А. М. Соломенний¹

Дослідження токсикологічних властивостей плівкоутворюючого аерозолю антимікробної й анестезуючої дії

¹Українська військово-медична академія, м. Київ

²Національна медична академія післядипломної освіти імені П. Л. Шупика, м. Київ

Ключові слова: плівкоутворюючий аерозоль, гостра токсичність, середньолетальна доза, токсичність за повторних введеннях

Одним з основних етапів розробки лікарських засобів (ЛЗ) є проведення доклінічних досліджень, які включають комплекс дослідницьких процедур та операцій з визначення нешкідливості та специфічної активності з метою одержання дозволу на клінічні випробування з подальшим упровадженням ЛЗ у промислове виробництво та медичну практику [1, 2].

Доклінічна оцінка безпеки зазвичай включає характеристику токсичного впливу на органи-мішені, дозозалежність, взаємозв'язок з експозицією, і, за необхідності, потенціал зворотності дії. Ці дані використовують для встановлення безпечної стартової (початкової) дози, діапазону доз для клінічних випробувань, а також визначення параметрів клінічного моніторингу потенційних побічних ефектів. На початку клінічних випробувань доклінічні дослідження безпеки мають бути достатніми для встановлення потенційного негативного впливу, що може виникати за проведення клінічних випробувань.

Практична медицина має в своєму арсеналі низку ЛЗ для зовнішнього застосування, що призначені для лікування різноманітних ран. Але вони не повною мірою відповідають сучасним вимогам клініцистів, бо не завжди враховують особливості медикаментозної терапії різних фаз ранового процесу та мають достатню ефективність. Підви-

щення ефективності препаратів для місцевого лікування гнійних ран можливе шляхом розробки нових комбінованих лікарських засобів [1, 3].

Суттєво підвищити ефективність лікування ранової інфекції дозволить використання розробленого авторами плівкоутворюючого аерозолю антимікробної й анестезуючої дії, склад якого науково обґрунтований відповідно до патогенезу ранового процесу з урахуванням його фази та характеру мікрофлори [2, 4].

У зв'язку з вищезазначеним актуальним і важливим є визначення нешкідливості розробленого плівкоутворюючого аерозолю антимікробної та анестезуючої дії [6].

Мета дослідження – експериментальне вивчення токсикологічних характеристик (гострої та підгострої токсичності, місцевоподразнюючої та сенсibilізуючої дії) плівкоутворюючого аерозолю щодо встановлення ступеня його безпеки за різних шляхів надходження до організму.

Матеріали та методи. Токсикологічну характеристику плівкоутворюючого аерозолю антимікробної та анестезуючої дії вивчали на теплокровних тваринах – білих щурах лінії Вістар масою 200–220 г, мишах масою 20–25 г, мурчаках і кролях породи Шиншила, вирощених у віварії НМАПО імені П. Л. Шупика (дослідження проводились під керівництвом доц. І. В. Коханова). Тварин утримували на стандартному харчовому раціоні за умов вільного доступу до води та їжі.

Дослідження проводили відповідно до національних «Загальних етичних принципів експериментів на тваринах»,

що узгоджуються з положеннями «Європейської конвенції про захист хребетних тварин, яких використовують з експериментальною й іншою науковою метою» [5]. План досліджень був розглянутий і схвалений Комісією з питань біоетики Української військово-медичної академії (наказ від 25 листопада 2013 р. № 145). Усі процедури, що пов'язані з гуманним поводженням з тваринами та їхнім використанням в експериментах, були дотримані.

Тварин розподіляли на групи методом рандомізації після попереднього карантину протягом 7 дб.

В експериментальних дослідженнях використовували розроблений аерозоль такого складу: активні фармацевтичні інгредієнти – офлоксацин, анестезин, мірамістин, допоміжні речовини (масляна та водні фази, полімери, гідрофільні неводні розчинники) [6–8].

Загалом проведено п'ять серій експериментів на різних видах тварин, кількість яких була достатньою для встановлення показників нешкідливості. Статистичну обробку отриманих результатів проводили за допомогою пакета Statistica 6.0 (StatSoft Inc., USA), використовували критерій Стьюдента. Результати вважали статистично достовірними в разі $P \leq 0,05$ [9].

У зв'язку з тим, що до складу аерозолю входять активні фармацевтичні інгредієнти, що дозволені до клінічного застосування, широко використовуються в медицині, а також те, що дози кожного з компонентів не перевищують середні терапевтичні й термін застосування запропонованого аерозолю обмежується декількома днями, дослідження канцерогенної активності потенційного ЛЗ не проводили.

Для встановлення токсикологічних характеристик досліджуваного аерозолю проводили визначення ступеня безпеки за його надходження до організму як через шлунково-кишковий тракт (одно- та багаторазово), так і крізь шкірні покриви. Визначали подразнюючу дію ЛЗ за нанесення на шкіру (одноразово та багаторазово) та за контакту зі слизовою оболонкою очей.

Також вивчали наявність/відсутність сенсibilізуючої дії аерозолю.

Дослідження були проведені за загальноприйнятими методами (токсикологічними, біохімічними, морфологічними, статистичними) [10–11].

Визначення ступеня безпеки плівкоутворюючого аерозолю за умов внутрішньошлункового надходження до організму проводили на лабораторних тваринах – білих щурах (самцях і самицях) і мишах. Для досліджень були відібрані здорові тварини вагою: щури – 200–220 г, миші – 20–25 г. Аерозоль у нативному вигляді вводили тваринам внутрішньошлунково за допомогою металевого зонда. Найбільша доза за умов одноразового введення склала 5000 мг/кг. Кількість тварин у дослідних групах становила: щурів – 8, мишей – 10. У разі введення аерозолю до шлунка дотримувались техніки введення та враховували дані про кількість речовини, яку допустимо вводити тваринам залежно від їхнього виду та маси тіла. Спостереження за станом щурів і мишей проводили щоденно впродовж 14 дб, звертали увагу на зовнішній вигляд тварин, їхню поведінку, споживання їжі та води. Критеріями ефекту були: час прояву та ступінь виразності симптомів інтоксикації, наявність/відсутність летальних випадків.

Вивчали також вплив аерозолю на організм щурів за умов багаторазового внутрішньошлункового введення. Так, щурам – самцям (по 8 тварин у групі) вводили аерозоль щоденно в дозі 1/10 від ЛД₅₀ протягом 14 дб. Після закінчення експерименту досліджували морфологічний склад периферичної крові, функціональний стан нирок, проводили макроскопічну оцінку стану внутрішніх органів. За інтегральні показники брали: термін розвитку проявів інтоксикації, її перебіг, поведінку тварин, динаміку маси тіла, масові коефіцієнти внутрішніх органів і як кінцевий результат – летальність.

Для оцінки морфологічного складу периферичної крові враховували загальну кількість лейкоцитів, еритроцитів, рівень гемоглобіну, характер лейкограми. Функціональний стан цен-

тральної нервової системи лабораторних тварин оцінювали за їхньою загальною руховою активністю та орієнтовно-дослідницькою реакцією. Для оцінки функціонального стану нирок вивчали діурез за умов водного навантаження, визначали питому густину рефрактометричним методом і рН сечі.

Визначення ступеня безпеки аерозолу за одноразового нанесення на шкірні покрови проводили на двох видах тварин – щурах (вагою 200–220 г) і кролях (вагою 2,0–2,5 кг). Аерозоль у дозі 5000 мг/кг у нативному вигляді наносили на спеціально оброблені, вистрижені від шерсті ділянки шкіри щурів – 2 × 2 см, кролів – 4 × 6 см. Кількість тварин у дослідних групах становила: щурів – 8, кролів – 3. Експозиція складала 4 год. Критеріями ефекту були: час прояву та ступінь виразності симптомів інтоксикації, наявність/відсутність летальних випадків.

Для визначення ступеня безпеки за умов багаторазового епідермального надходження в організм аерозоль наносили в дозі 1/10 від ЛД₅₀ на спеціально оброблені, вистрижені від шерсті ділянки шкіри щурів щоденно 1 раз на день протягом 14 діб. Як інтегральні показники визначали термін розвитку та характер проявів інтоксикації (у разі наявності), поведінку тварин, динаміку маси тіла, масові коефіцієнти внутрішніх органів і як кінцевий результат – летальність. Наприкінці експерименту визначали масу тіла, функціональний стан центральної нервової системи лабораторних тварин (оцінювали за їхньою загальною руховою активністю та реакцією орієнтації в просторі), брали кров для аналізу; після знеживлення та розтину проводили макроскопічну оцінку внутрішніх органів та визначали їхню масу. Статистичній обробці підлягали результати аналізів 8 щурів.

Для оцінки морфологічного складу периферичної крові враховували загальну кількість лейкоцитів, еритроцитів, рівень гемоглобіну, особливості лейкограми. Кількість еритроцитів і лейкоцитів підраховували в камері Горяєва за допомогою мікроскопа (МБИ). Рівень гемоглобіну в крові

визначали уніфікованим гемоглобінціанідним методом. Лейкоцитарну формулу підраховували в мазках крові, які були пофарбовані за методом Романовського-Гімза, кількість ретикулоцитів – у мазках крові після фарбування їх бриліантовим крезиловим синім.

Дослідження подразнюючих властивостей аерозолу за одноразового нанесення на шкіру проводили на двох видах тварин: білих щурах (вагою 200–220 г) і кролях (вагою 2,0–2,5 кг). Тваринам на спеціально оброблені, вистрижені від шерсті ділянки шкіри розміром: у кролів – 4 × 6 см, у щурів – 2 × 2 см наносили препарат з розрахунку 20 мг/см². Кількість тварин у дослідних групах становила: щурів – 8, кролів – 3. Критеріями подразнюючого ефекту була наявність візуальних змін шкіри: поява еритеми, набряку, утворення кірочки, тріщин, виразок та інших ознак ушкоджень шкіри.

Експеримент з визначення подразнюючої дії аерозолу на очі проводили на кролях, яким одноразово в кон'юнктивальний мішок лівого ока вносили 50,0 мг аерозолу (у нативному вигляді). За станом слизової оболонки ока спостерігали через 1, 3, 6, 24, 48 та 72 год. Праве око слугувало за контроль. Дію аерозолу на слизову оболонку очей визначали за проявами подразнення слизових оболонок: наявністю сльозотечі, гіперемії, утворенням виразок та ерозій, наявністю виділень (сукровиця/гній) з ока, звертали увагу на стан повік.

Визначення наявності сенсibiliзуючої дії проводили на 16 мурчаках (8 – контрольні тварини, 8 – піддослідні) масою 300–350 г, яким внутрішньошкірно в зовнішню поверхню вуха туберкуліновим шприцом одноразово вводили 200 мкг аерозолу (у фізіологічному розчині), контроль – 200 мкл фізіологічного розчину. Через 10 діб піддослідним тваринам на вистрижені ділянки шкіри розміром 2,5 × 2,5 см наносили аерозоль у фізіологічному розчині (контрольним тваринам – 200 мкл фізіологічного розчину) 1 раз на день протягом 7 діб. Тестування проводили нативним препаратом на 10 та 20 добу шляхом втирання на чисті ділянки

шкіри піддослідних і контрольних тварин. Спостереження за тваринами проводили через 1, 6 і 24 год. Реакцію шкіри оцінювали візуально за 5-бальною уніфікованою шкалою.

Результати та їх обговорення. Визначення ступеня безпеки плівкоутворюючого аерозолю за надходження до організму пероральним шляхом показало, що протягом усього періоду спостереження в тварин після одноразового застосування аерозолю в зазначеному вище вигляді та дозах не було відмічено жодних клінічних симптомів інтоксикації, загибелі тварин. За зовнішнім виглядом, поведінкою, споживанням їжі та води тварини дослідної групи не відрізнялись від контрольної (табл. 1).

Таким чином, встановлено, що середньолетальна доза (LD_{50}) аерозолю за одноразового надходження до шлунково-кишкового тракту тварин – білих щурів і мишей становила > 5000 мг/кг. Тобто, досліджуваний аерозоль за показником середньолетальної дози за умов одноразового внутрішньошлункового введення щурам і мишам відноситься до малонебезпечних сполук.

Вивчали також вплив аерозолю на організм щурів за умов багаторазового внутрішньошлункового введення.

Встановлено, що тривале, протягом 14 днів, щоденне надходження аерозолю у дозі $1/10 LD_{50}$ (500 мг/кг) до шлунка щурів не викликало будь-яких проявів інтоксикації в піддослідних тварин і не призвело до їхньої загибелі. Симптоми інтоксикації були відсутні. Дослідні тварини за зовнішнім виглядом, своєю поведінкою (показниками рухової активності й орієнтовно-дослідницької реакції) не відрізнялись від контрольних (табл. 2).

Вивчення динаміки маси тіла щурів після перорального багаторазового внутрішньошлункового введення аерозолю показало, що приріст маси тіла піддослідних тварин відповідав фізіологічній нормі та достовірно не відрізнявся від показника контрольних тварин (табл. 3).

Після багаторазового щоденного внутрішньошлункового введення аерозолю (доза – $1/10 LD_{50} = 500$ мг/кг) протягом 14 днів відмічені несуттєві зміни морфологічного стану периферичної

Таблиця 1

Показники токсичної дії плівкоутворюючого аерозолю за одноразового надходження до шлунка піддослідних тварин

Вид тварин	Доза, мг/кг	Аерозоль		
		кількість тварин у групі		летальність, %
		до введення	через 14 днів після введення	
Щури/самці	1000,0	6	6	0
	3000,0	6	6	0
	5000,0	6	6	0
Щури/самиці	1000,0	6	6	0
	3000,0	6	6	0
	5000,0	6	6	0
Миші/самці	1000,0	10	10	0
	3000,0	10	10	0
	5000,0	10	10	0

Таблиця 2

Показники поведінки щурів після багаторазового внутрішньошлункового введення плівкоутворюючого аерозолю ($M \pm m$)

Тварини	Рухова активність (кількість перетнутих квадратів за 1 хв)	Норковий рефлекс (кількість зазирань за 1 хв)
Контроль	$8,10 \pm 1,30$	$2,20 \pm 0,50$
Дослід	$7,60 \pm 1,50$	$2,10 \pm 0,30$

Динаміка маси тіла щурів після багаторазового внутрішньошлункового введення плівкоутворюючого аерозолі ($M \pm m$)

Тварини	Початкова маса, г	Період спостереження		Приріст маси порівняно з початковою, %
		7 діб	14 діб	
Контроль	230,3 ± 10,5	270,3 ± 15,1	287,3 ± 6,1	24,8
Дослід	233,7 ± 12,6	268,8 ± 14,9	285,2 ± 6,5	22,0

крові піддослідних тварин – незначне підвищення кількості лімфоцитів та еозинофілів було статистично невірогідним (табл. 4).

Також не відмічалось змін функціонального стану нирок (табл. 5).

Після закінчення експерименту та розтину проводили макроскопічну оцінку стану внутрішніх органів, визначали їхню абсолютну масу та розраховували відносні коефіцієнти внутрішніх органів у піддослідних тварин (табл. 6).

Макроскопічна оцінка не виявила жодних особливостей стану внутрішніх органів дослідних тварин порівняно з контрольними. Аналіз отриманих даних, що наведено в таблиці 6, свідчить про відсутність вірогідних змін абсолютної маси внутрішніх органів та їхніх відносних коефіцієнтів у піддослідних тварин після багаторазового внутрішньошлункового введення плівкоутворюючого аерозолі протягом 14 діб.

Визначення ступеня небезпеки ЛЗ після одноразового/багаторазового нанесення на шкіру. У результаті спостереження не виявлено візуальних ознак подразнення шкірних покривів. Поведінка тварин, споживання ними їжі та води не відрізнялися від контролю. Загибель тварин не зареєстровано. Таким чином, ЛД₅₀ аерозолі за одноразового нанесення на шкіру перевищує 5000,0 мг/кг. За багаторазового нанесення плівкоутворюючого аерозолі в дозі 1/10 від ЛД₅₀ на спеціально оброблені, вистрижені від шерсті ділянки шкіри щурів щоденно 1 раз на день протягом 14 діб не відзначали клінічних проявів інтоксикації, загибелі тварин, зміни їхньої поведінки, споживання їжі та води.

Дослідження подразнюючих властивостей аерозолі за одноразового нанесення на шкіру проводили на двох видах тварин: білих щурах (вагою 200–220 г) і кролях (вагою 2,0–2,5 кг). За

Таблиця 4

Показники морфологічного стану периферичної крові щурів після багаторазового внутрішньошлункового введення плівкоутворюючого аерозолі ($M \pm m$)

Назва показників	Контроль	Дослід
Гемоглобін, ммоль/л	11,50 ± 0,10	11,60 ± 0,60
Еритроцити, 10 ¹² /л	9,80 ± 0,54	9,40 ± 0,40
Лейкоцити 10 ⁹ /л	32,90 ± 3,90	31,10 ± 2,70
Сегментоядерні нейтрофіли	18,20 ± 1,30	18,30 ± 0,80
Лімфоцити	77,70 ± 2,80	80,30 ± 1,80
Моноцити	9,50 ± 1,20	9,70 ± 1,10
Еозинофіли	1,20 ± 0,08	1,50 ± 0,12

Таблиця 5

Функціональний стан нирок після багаторазового внутрішньошлункового введення плівкоутворюючого аерозолі ($M \pm m$)

Тварини	Діурез, мл	Питома густина сечі	pH сечі
Контроль	3,6 ± 0,7	1,035 ± 0,002	6,3 ± 0,8
Дослід	3,9 ± 0,6	1,030 ± 0,005	6,7 ± 0,5

Абсолютна маса та відносні коефіцієнти внутрішніх органів у щурів після багаторазового внутрішньошлункового введення плівкоутворюючого аерозолу ($M \pm m$)

Назва органа	Маса внутрішнього органа, г		Відносний коефіцієнт, г/кг	
	контроль	дослід	контроль	дослід
Печінка	9,90 ± 0,02	9,60 ± 0,62	47,14 ± 0,70	47,51 ± 1,12
Легені	1,50 ± 0,04	1,44 ± 0,02	7,14 ± 0,20	6,86 ± 0,27
Селезінка	1,10 ± 0,10	1,12 ± 0,10	5,23 ± 0,73	5,33 ± 0,16
Серце	0,82 ± 0,13	0,88 ± 0,11	3,90 ± 0,10	4,19 ± 0,11
Мозок	1,61 ± 0,05	1,65 ± 0,21	7,67 ± 0,53	7,86 ± 0,25
Гонади	3,20 ± 0,14	2,98 ± 0,20	15,23 ± 0,50	14,19 ± 0,50
Наднирники	0,030 ± 0,003	0,030 ± 0,004	0,14 ± 0,01	0,14 ± 0,01
Нирки	1,65 ± 0,12	1,68 ± 0,11	7,86 ± 0,40	8,0 ± 0,30
Тимус	0,33 ± 0,12	0,32 ± 0,13	1,57 ± 0,10	1,52 ± 0,11

оцінкою через 24, 48 і 72 год після аплікації встановлено, що плівкоутворюючий аерозоль не чинить подразнюючої дії на шкіру дослідних тварин. Не було зареєстровано появи еритеми, набряку, виразок й інших ознак ураження шкіри.

Експеримент з визначення подразнюючої дії на очі. Після одноразової інсталяції аерозолу в дослідних тварин (кролів) не було зафіксовано будь-яких симптомів подразнення ділянок навколо очей, повік, кон'юктиви, мигальної перетинки, рогової та райдужної оболонок очей упродовж усього періоду спостереження. Отримані результати свідчать про відсутність подразнюючих властивостей плівкоутворюючого аерозолу в разі його контакту зі слизовими оболонками очей.

Визначення наявності сенсibilізуючої дії. Проведені на мурчаках дослідження з виявлення сенсibilізуючої дії аерозолу з тестуванням на 10 і 20 добу показали, що в усіх тварин реакція шкіри була негативною: шкіра

тварин була чистою, звичайного кольору, без почервоніння, подразнення, виразок, набряку. Отримані результати вказують на відсутність сенсibilізуючої дії досліджуваного аерозолу. Отже, передбачуваний ступінь ризику викликати алергічні реакції в разі застосування аерозолу можна оцінити як мінімальний.

Висновки

Проведені токсикологічні дослідження плівкоутворюючого аерозолу на різних видах експериментальних тварин свідчать про безпечність його застосування: за одноразового внутрішньошлункового введення шурам і мишам, а також за умов нанесення на шкіру середньолетальна доза (LD_{50}) перевищує 5000 мг/кг. Аерозоль не викликає жодних ознак інтоксикації та загибелі тварин за умов повторних (щоденно протягом 14 діб у дозі 1/10 LD_{50}) внутрішньошлункових введень і нашкірних аплікацій; характеризується відсутністю подразнюючої та сенсibilізуючої дії.

1. Treatment of chronic wounds. M. Rüttermann, A. Maier Hasselmann, B. Nink-Grebe et al. *Deutsches Ärzteblatt International*. 2013. V. 110 (3). P. 25–31. <https://doi.org/10.3238/arztebl.2013.0025>.
2. Pharmaceutical development of complex wound-healing ointment for the needs of military medicine. V. O. Tarasenko, V. V. Shmatenko, V. O. Kuchmistov et al. *Regulatory Mechanisms in Biosystems*. 2017. V. 8 (4) P. 662–672. <https://doi.org/10.15421/0217102>.
3. Vyas K. S., Vasconez H. C. Wound healing: biologics, skin substitutes, biomembranes and scaffolds. *Healthcare*. 2014. V. 2 (3). P. 356–400. <https://doi.org/10.3390/healthcare2030356>.
4. Abrantes C. G. Duarte D., Reis C. P. An overview of pharmaceutical excipients: safe or not safe. *Journal Pharmaceutical Science*. 2016. V. 105 (7). P. 2019–2026. <https://doi.org/10.1016/j.xphs.2016.03.019>.

5. European convention for the protection of vertebrate animals used for experimental and other scientific purpose: Council of Europe. Strasbourg, 1986. 52 p.
6. Encyclopedia of biomedical polymers and polymeric biomaterials; ed. by N. P. S. Chauhan, A. K. Pathak, K. Bhanat. New York : Taylor & Francis, 2016. 10444 p.
7. Kadajji V. G., Betageri G. V. Water soluble polymers for pharmaceutical Applications. Polymers. 2011. V. 3 (4). P. 1972–2009. <https://doi.org/10.3390/polym3041972>.
8. Encyclopedia of pharmaceutical science and technology by Swarbrick, J. Fourth Edition. : Marcel Dekker, New York, 2013. 1003 p.
9. Минцер О. П., Угаров Б. Н., Власов В. В. Методы обработки медицинской информации: учебное пособие. Киев : Вища школа, 2003. 271 с.
10. Доклинические исследования лекарственных средств: метод. рекомендации; под ред. А. В. Стефанова. Киев : Авицена, 2002. 568 с.
11. Общая токсикология; под ред. А. О. Лойта. Санкт-Петербург : ЭЛБИ СПб., 2006. 224 с.

В. О. Тарасенко, Г. М. Войтенко, Л. Л. Давтян, А. М. Соломенний
Дослідження токсикологічних властивостей плівкоутворюючого аерозолу
антимікробної й анестезуючої дії

Одним з основних етапів розробки лікарських засобів є проведення доклінічних досліджень, який включає комплекс дослідницьких процедур та операцій з визначення нешкідливості та специфічної активності з метою одержання дозволу на клінічні випробування з подальшим упровадженням лікарських засобів у промислове виробництво та медичну практику. Тому актуальним і важливим є визначення впливу розробленого плівкоутворюючого аерозолу антимікробної й анестезуючої дії на основні системи організму тварин з метою оцінки його безпеки.

Мета дослідження – експериментальне вивчення токсикологічних характеристик (гострої та субхронічної токсичності, місцевоподразнюючої та сенсibiliзуючої дії) плівкоутворюючого аерозолу щодо встановлення ступеня його безпеки за різних шляхів надходження до організму.

Токсикологічні характеристики плівкоутворюючого аерозолу антимікробної та анестезуючої дії вивчали в гострому дослідженні та за умови повторних введень на теплокровних тваринах – білих щурах лінії Вістар масою 200–220 г, мишах масою 20–25 г, мурчаках і кролях породи Шиншила.

Для встановлення токсикологічних характеристик аерозолу проводили визначення ступеня безпеки за його надходження до організму як через шлунково-кишковий тракт (одноразово та багаторазово), так і через шкірні покриви. Визначали подразнюючу дію аерозолу на шкіру (одноразово та багаторазово) і за контакту зі слизовою оболонкою очей. Також вивчали наявність/відсутність сенсibiliзуючої дії аерозолу.

Результати досліджень гострої токсичності потенційного лікарського засобу за внутрішньошлункового введення та нанесення на шкіру дозволили віднести його за токсикологічними властивостями до малонебезпечних сполук ($LD_{50} > 5000,0$ мг/кг).

Встановлено, що тривале, протягом 14 діб, щоденне надходження аерозолу в дозі 1/10 LD_{50} до шлунка щурів, а також нашкірні аплікації не викликали будь-яких проявів інтоксикації в піддослідних тварин і не призвели до їхньої загибелі. Симптоми інтоксикації були відсутні. Дослідні тварини за зовнішнім виглядом, поведінкою, динамікою маси тіла, морфологічним складом периферичної крові, результатами патоморфологічного дослідження внутрішніх органів не відрізнялися від контролю.

Плівкоутворюючий аерозоль не виявляє сенсibiliзуючих властивостей і подразнюючої дії на слизові оболонки очей, шкірні покриви. З позицій токсикології досліджений аерозоль є безпечним.

Ключові слова: плівкоутворюючий аерозоль, сенсibiliзація, гостра та субхронічна токсичність, середньолетальна доза

В. А. Тарасенко, Г. Н. Войтенко, Л. Л. Давтян, А. Н. Соломенний
Исследование токсикологических свойств пленкообразующего аэрозоля
антимикробного и анестезирующего действия

Одним из основных этапов разработки лекарственных средств является проведение доклинических исследований, включающий комплекс исследовательских процедур и операций по определению безвредности и специфической активности с целью получения разрешения на клинические испытания с последующим внедрением лекарственных средств в промышленное производство и медицинскую практику. Поэтому актуальным и важным является определение влияния разработанного пленкообразующего аэрозоля антимикробного и анестезирующего действия на основные системы организма животных с целью оценки его безопасности.

Цель исследования – экспериментальное изучение токсикологических характеристик (острой и субхронической токсичности, местнораздражающего и сенсibiliзирующего действия) пленкообразующего аэрозоля, установление степени его безопасности при различных путях поступления в организм.

Токсикологические характеристики пленкообразующего аэрозоля антимикробного и анестезирующего действия изучали в остром исследовании, а также при повторных введениях на теплокровных животных – белых крысах линии Вистар массой 200–220 г, мышах массой 20–25 г, морских свинок и кроликах породы Шиншилла.

Проводили определение степени безопасности аэрозоля при его поступлении в организм как через желудочно-кишечный тракт (однократно и многократно), так и через кожные покровы. Определяли раздражающее действие аэрозоля при нанесении на кожу (однократно и многократно) и при контакте со слизистой оболочкой глаз. Также изучали наличие/отсутствие сенсibiliзирующего действия аэрозоля.

Результаты исследований острой токсичности потенциального лекарственного средства при приеме внутрь и при нанесении на кожу позволили отнести его по токсикологическим свойствам к малоопасным соединениям ($LD_{50} > 5000,0$ мг/кг).

Установлено, что повторное, в течение 14 суток, ежедневное внутрижелудочное введение аэрозоля в дозе $1/10 LD_{50}$ крысам, а также нанесение на кожу не вызывало никаких симптомов интоксикации и не привело к их гибели. Экспериментальные животные по внешнему виду, поведению, динамике массы тела, показателям периферической крови, по результатам патоморфологического исследования внутренних органов не отличались от контроля.

Разработанный пленкообразующий аэрозоль не проявляет сенсibiliзирующих свойств и не оказывает раздражающего действия на слизистые оболочки глаз, кожные покровы. Таким образом, аэрозоль является безопасным с позиций токсикологии.

Ключевые слова: пленкообразующий аэрозоль, сенсibiliзация, острая и субхроническая токсичность, среднетелетальная доза

V. O. Tarasenko, G. M. Voytenko, L. L. Davtyan, A. M. Solomenny
Toxicological studies of the film-forming aerosol of antimicrobial and anesthetic actions

One of the main stages of drug development is the preclinical study, including a set of research procedures and operations to determine the safety and specific activity in order to obtain permission for clinical trials with the subsequent introduction of drugs into industrial production and medical practice. Therefore, it is relevant and important to determine the influence of the developed film-forming aerosol of antimicrobial and anesthetic effects on the basic anatomical and physiological systems of the animal organism in order to evaluate its safety.

The aim of the study was to evaluate the toxicological characteristics (acute and subacute toxicity, irritating and sensitizing effects) of a film-forming aerosol, to establish its safety at various routes of entry into the body.

The toxicological characteristics of the film-forming aerosol of antimicrobial and anesthetic effects were studied in an acute and subchronic study on warm-blooded animals – white Wistar rats weighing 200–220 g, mice weighing 20–25 g, guinea pigs and Chinchilla rabbits.

The toxicological characteristics of the developed aerosol when it enters the body both through the gastrointestinal tract (single and multiple doses) and through the skin were determined. The irritating effect of the aerosol was determined when applied to the skin (once and repeatedly) and in contact with the mucous membrane of the eyes. The presence / absence of the sensitizing effect of the aerosol was also studied.

The results of acute toxicity study of the drug when taken orally and when applied to the skin allowed its toxicological properties to be classified as low-hazard compounds. It was found that the LD_{50} of the film-forming aerosol was $> 5000,0$ mg/kg. The developed film-forming aerosol did not exhibit sensitizing properties, and irritating effects on the eye's mucous membranes and skin integuments. An aerosol did not cause any signs of intoxication or lethal outcomes after repeated intragastric administrations and skin applications for 14 days (once a day at dose of $1/10 LD_{50}$).

Morphological studies of animal organs in an acute and subacute toxicity research showed that aerosol does not cause pathological changes in internal organs. Thus, from toxicological point of view, the developed film-forming aerosol is characterized as safe.

Key words: film-forming aerosol, sensitization, acute and subacute toxicity, average lethal dose, safety

Надійшла: 16 грудня 2019 р.

Прийнята до друку: 12 лютого 2020 р.

Контактна особа: Тарасенко В. О., кандидат фармацевтичних наук, кафедра військової фармації, Українська військово-медична академія, буд. 45/1, вул. Московська, м. Київ. Тел.: + 38 0 95 838 97 19. Електронна пошта: vika_tarasenko83@ukr.net