

ГОСУДАРСТВЕННЫЙ АКЦИОНЕРНЫЙ КОНЦЕРН «УЗФАРМСАНОАТ»
ТАШКЕНТСКИЙ НАУЧНО-ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ ИНСТИТУТ
ВАКЦИН И СЫВОРОТОК

ИНФЕКЦИЯ, ИММУНИТЕТ И ФАРМАКОЛОГИЯ

Научный журнал
4/2008

Журнал основан в 1999 г.

Заслуженным деятелем науки РУз, д.м.н. проф. Гариб Ф.Ю.

Журнал посвящается научно-практической конференции
"Отечественные лекарственные препараты и проблемы их реализации" и
90-летию юбилею ТашНИИВС

21 ноября 2008 г.

Редакционный совет.

Председатель – Юнусов Б.М.

Академик АН РУз, проф. Абдуллаходжаева М.С., д.м.н проф. Ахмедова М.Д., к.б.н Бердникова О.Г., засл. деят. науки РУз д.м.н. проф. Гариб Ф.Ю., акад. АН РУз проф. Даминов Т.А., д.х.н. проф. Джалилов Х.К., проф. Комилов А.И., засл. деят. науки РУз, член корр. Российской акад. естественных наук, проф. Махмудов О.С., д.м.н. Ниязатов Б.И., д.м.н. проф. Убайдуллаев А.М., проф. Хаджибеков М.Х., проф. Шамсиев А.М., д.х.н проф. Юнусходжаев А.Н.

Редакционная коллегия

Главный редактор – к.б.н. Кахаров Б.А.

Зам. главного редактора – д.м.н., профессор Мавлянов И.Р.

д.м.н. Арипова Т.У., д.м.н проф. Арипов А.Н., д.м.н. проф. Исакова Х.И., д.м.н. Каримов М.М., д.м.н. проф. Каримов М.Ш, д.м.н. проф. Мусабаев Э.И., д.м.н. проф. Мухамедов И.М., к.м.н. Нормирзаева Р.Ш (отв. секретарь), д.м.н. проф. Нуралиев Н.А., д.м.н. Уразметова М.Д., к.б.н. Усарова Т.А., д.б.н. проф. Ходжиметов А.А., проф. Шаисламов Б.Ш, д.м.н. проф. Эшбоев Э.Х.

Ташкент 2008

ВЛИЯНИЕ ПРЕПАРАТА "IMMUNOPARAZITAN-H" НА ФУНКЦИОНАЛЬНОЕ СОСТОЯНИЕ ПОЧЕК БЕЛЫХ КРЫС

Закиров М.М.

*Государственный Центр экспертизы и стандартизации лекарственных средств,
Ташкентская Медицинская Академия*

Паразитарные болезни человека остаются глобальной проблемой медицины. Так по расчетам Петерса в 1975 году в мире было инвазировано гельминтами около 5000 млн человек (1).

Несмотря на довольно длительный период, в течении которого изучают паразитарные инфекции людей, эффективных мер борьбы, т.е. надежных средств для специфической профилактики и лечения против них до сих пор не разработано (2).

В связи с этим поиск новых нетоксичных противопаразитарных препаратов, обладающих высокими лечебными и профилактическими свойствами является актуальным.

В ЧНПФ «VIBINOR» разработан препарат "Immunoparazitan-H", лекарственное средство для лечения и профилактики некоторых паразитарных инвазии людей (демодекоз, эхинококкоз, фасциолёз и стронгилоидоз).

В программах доклинического испытания новых препаратов основное внимание уделяется изучению токсичности и безвредности (3, 4).

Цель исследования – изучение влияния препарата "Immunoparazitan-H" на биохимические показатели мочи крыс при исследовании хронической токсичности препарата.

Материалы и методы исследования.

Исследования выполнены на 40 белых крысах (масса 180-210 г, возраст 13-14 недель). Крысам в течение 10 дней внутримышечно вводили препарат "Immunoparazitan-H" в дозах 0,03 мл/кг, 0,3 мл/кг и 3,0 мл/кг. Биохимические показатели мочи экспериментальных животных определяли с помощью диагностических наборов производства фирмы "Hospitex Diagnostics" (Италия): общий белок - "TOTAL PROTEIN" (метод определения белка по биуретовой реакции), мочевины - "UREA UV" (Urease/GLDH метод), креатинин - "CREATININE" (colorimetric method) на полуавтоматическом биохимическом анализаторе "Screen Master Tesco", производства фирмы "Hospitex Diagnostics" (Италия). Хлориды определяли меркуриметрическим методом.

Достоверность различий исследуемых показателей между опытными и контрольными группами оценивали по t-критерию Стьюдента. Разницу считали статистически значимой при $p < 0,05$. Полученные результаты обрабатывали методом вариационной статистики с использованием микрокалькулятора МК-52 (6, 7).

Результаты и их обсуждение.

Изучение влияния препарата "Immunoparazitan-H" на биохимические показатели мочи проведено после 10 инъекций и через 3 недели после окончания курса введений, т.е. в конце восстановительного периода.

Мочу для исследования получали после водной нагрузки (2 мл воды на 100 г массы тела крыс). Для исследования функции почек определяли суточный диурез, удельный вес мочи. Кроме того, исследовали клубочковую фильтрацию и канальцевую резорбцию.

Результаты исследований функции почек представлены в таблицах 1 и 2. Анализ данных исследований суточной мочи животных показал, что введение препарата "Immunoparazitan-H" только в дозе 3,0 мл/кг вызывает достоверное увеличение диуреза, также увеличение выделения мочевины и креатинина с мочой за сутки. Кроме того, увеличение диуреза вызывает и некоторое снижение концентрации белка в суточной моче опытных животных.

Таблица 1

Исследование функции почек крыс после 10 инъекций "Immunoparazitan-H" (M±m, n=10).

Исследуемый показатель	Един. измерен	Контроль	"Immunoparazitan-H"			
			0,03 мл/кг	0,3 мл/кг	3,0 мл/кг	
Диурез	мл/сут.	12,1±0,6	13,2±0,45	13,7±0,86	16,7±0,65*	
Общий белок	моча	г/сут	0,087±0,009	0,085±0,006	0,077±0,005*	0,073±0,004*
Хлориды	моча	м/сут	0,60±0,04	0,65±0,06	0,72±0,06	0,72±0,05
Мочевина	моча	мм/сут	8,99±0,84	9,04±0,59	9,15±0,67	11,05±0,58*
Креати-нин	моча	мкМ/сут	159,81±10,6	162,73±12,1	168,03±14,3	190,13±9,5*

* - достоверно по отношению контрольным значениям (p<0,05)

Таблица 2

Исследование функции почек крыс-самцов через 3 недели восстановительного периода (M±m, n=10).

Исследуемый показатель	Един. измерен.	Контроль	"Immunoparazitan-H"			
			0,03 мл/кг	0,3 мл/кг	3,0 мл/кг	
Массовый коэф. почек	г/масса тела	0,71±0,02	0,70±0,03	0,68±0,02	0,66±0,03	
Диурез	мл/сут.	12,8±0,59	12,5±0,87	11,8±1,03	14,2±0,67*	
Общий белок	моча	г/сут	0,074±0,005	0,072±0,004	0,070±0,0053	0,073±0,0048
Хлориды	моча	М/сут	0,73±0,046	0,77±0,084	0,81±0,077	0,92±0,096*
Мочевина	моча	мм/сут	10,77±1,03	10,08±0,78	10,29±0,25	11,23±0,55
Креатинин	моча	мкМ/сут	226,7±27,4	221,3±16,9	212,5±16,02	247,51±10,6

* - достоверно по отношению контрольным значениям (p<0,05)

В конце восстановительного периода измененные показатели мочи опытных групп практически не отличались от контрольных значений, однако уровень суточного диуреза и хлоридов оставалось высоким, в группе животных, получавших 100 кратную передозировку препарата.

Таким образом, введение препарата "Immunoparazitan-H" в терапевтической дозе не вызывает изменений в биохимических показателях мочи. При 10 и 100 кратном превышении терапевтической дозы препарата в почках наблюдается увеличение диуреза, уменьшение в суточной моче количества общего белка, увеличение мочевины и креатинина, это по-видимому, связано с влиянием препарата на функции почек. Основные изменения в почках наблюдаются только при введении "Immunoparazitan-H" в 100 кратной передозировке - 3,0 мл/кг.

ВЫВОДЫ.

1. Препарат "Immunoparazitan-H" в терапевтической дозе (0,03 мл/кг) не оказывает влияние на функциональное состояние почек белых крыс.
2. Под действием препарата "Immunoparazitan-H" в дозе 100 раз превышающий терапевтический, наблюдается увеличение количества диуреза, мочевины и креатинина, при этом снижается уровень общего белка в суточной моче.

Литература.

1. В.П.Сергиев, А.В.Успенский, Н.П.Сорокина и др. Фасциолёз человека – состояние проблемы. //Мед.паразитология и паразитарные болезни. - М., - 2004. - №3. - С.52-58.
2. Е.Н.Барышников. Медицинская паразитология. - М., - 2005. - С.120.
3. Доклинические исследования лекарственных средств. Методические рекомендации. Государственный Фармакологический Центр МЗ Украины. Под редакцией чл.-кор. АМН Украины А.В.Стефанова. - Киев, - 2002, - С.78-103.
4. Методические рекомендации. Доклинические испытания новых медицинских иммунобиологических препаратов. Основные положения. РД 42-28-8-89. - М., - 1989. - С.31.
5. Сборник методов клинических лабораторных исследований. Под общей редакцией А.Н.Юнусходжаева. - Ташкент, - 2000. - часть II. - С.703.
6. Беленький М.Л. Элементы количественной оценки фармакологического эффекта. - Л.: «Медицина», - 1963. - С.152.
7. А.Е.Франчук, П.М.Маланюк, Н.И.Жильев и др. Статистическая обработка результатов клинко-экспериментальных исследований на микро-ЭВМ «Электроника МК-52». - Тернополь, - 1987. - С.24.
8. И.П.Западнюк, В.И.Западнюк, Е.А.Захария. Лабораторные животные. - Киев: «Вища школа», - 1974. - С.303.

РЕФЕРАТ

Влияние препарата "Immunoparazitan-H" на функциональное состояние почек белых крыс

Закиров М.М.

Изучали влияние препарата "Immunoparazitan-H" при внутримышечном введении в трёх дозах (0,03 мл/кг; 0,3 мл/кг; 3,0 мл/кг) на функциональное состояние почек белых крыс. Результаты исследования показали, что "Immunoparazitan-H" в терапевтической дозе не влияет на функциональное состояние почек.

ХУЛОСА

“Immunoparazitan-H” препаратини оқ каламушлар буйрагининг функционал ҳолатига таъсири

Закиров М.М.

“Immunoparazitan-H” препаратини оқ каламушлар буйрагининг функционал ҳолатига таъсири, ҳайвонлар мушаги орасига препаратнинг 3 дозасини (0,03 мл/кг; 0,3 мл/кг; 3,0 мл/кг) юбориб ўрганилди. Олинган натижалар, “Immunoparazitan-H” препарати терапевтик дозада буйракнинг функционал ҳолатига таъсир этмаслигини кўрсатди.

SUMMARY

The influence of the drug “Immunoparazitan-H” in functional condition of kidney of white rats

Zakirov M.M.

Have been studied of influence the drug “Immunoparazitan-H” in functional condition of kidney of white rats in three doses (0,03 ml/kg; 0,3 ml/kg; 3,0 ml/kg) by intramuscular injection. The results of studies have showed that the drug “Immunoparazitan-H” not influence on functional condition of kidney of rats in therapeutics doses.

УДК: 611-013.7/.8:618.33:616-085-092.9

ИЗУЧЕНИЕ ЭМБРИОТОКСИЧЕСКИХ И ТЕРАТОГЕННЫХ СВОЙСТВ ПРЕПАРАТА "IMMUNOPARAZITAN-H"

Закиров М.М.¹, Набиева Н.М.²; Алиев Х.У.²*Ташкентская Медицинская Академия¹, Ташкентский Фармацевтический институт²*

Течение беременности и развитие плода при заболеваниях материнского организма остается важнейшей проблемой акушерства. В связи с чем, использование лекарств при беременности продолжает оставаться противоречивой, малоизученной областью фармакологии и медицины.

Основным объектом воздействия вводимых при беременности лекарственных препаратов является материнский организм, но плод по существу оказывается невольным реципиентом. Практически мы знаем мало, за исключением того, что некоторые лекарства могут вызывать аномалии и это случается с большей вероятностью, когда лекарства принимают в пределах 12 недель после зачатия.

Известно, что целый ряд факторов оказывают существенное влияние на повреждающую активность различных фармакологических агентов, это специфические свойства веществ, генотип животного, период, когда производится воздействие на состояние материнского организма. Что касается клинко-фармакологических или клинко-терапевтических аспектов того или иного лекарственного средства, то следует отметить; что эмбрион или плод отвечает специфической чувствительностью к химическим, синтетическим и травянистым лекарственным средствам, как одному из стрессорных факторов.

Следовательно, при создании новых лекарственных средств необходимо изучить их эмбриотоксическое действие, проявляющееся повышенным уровнем эмбриональной смертности (эмбриолетальный эффект) или возникновением пороков развития и отклонения от нормы в постнатальном периоде (тератогенное действие).

Цель работы.

Определение способности лекарственного средства "Immunoparazitan-H" оказывать эмбриотоксическое и тератогенное действие у экспериментальных животных.

Материалы и методы исследования.

Эксперименты проводились на белых лабораторных крысах в количестве 100 (беременные самки) весом 180–220 гр и новорожденных плодов от матерей инъецированных препаратом "Immunoparazitan-H".

Экспериментальные животные содержались в обычных условиях вивария при температуре 20-25⁰С. Нулевой день беременности определяли микроскопический по наличию сперматозоидов во влагалищном мазке. Дозы тестируемого препарата рассчитывали на единицу массы тела животного, используя высшую (максимальную) – 0,3 мл/кг, а также минимальную, то есть терапевтическую – 0,03 мл/кг. Исследуемые дозы

препарата вводили двум опытным группам (в каждой группе по 40 крыс) путём инъекции (в/м) один раз в сутки с 1 по 20 день беременности, охватывающие периоды имплантации, плацентации, органогенеза и роста-развития плода. Контролем служила группа животных, состоящих из 20 беременных крыс, содержавшихся в идентичных условиях, получавших физиологический раствор.

Опыты включали изучение состояния плодов в конце антенатального периода (1-й этап исследования) и состояния потомства в постнатальном периоде жизни крысят (2-й этап исследования).

Результаты и их обсуждение.

В первом этапе исследования на 21 день беременности после умерщвления половины крыс из каждой группы, дислокацией шейных позвонков было произведено вскрытие полости матки животных и с помощью бинокулярной лупы (МБС-10) осмотрено состояние двух рогов матки с яичниками, распределение плодов в матке, состояние плаценты, её целостность, кровоснабжение и целостность амниона, а также пупочных канатиков.

Для оценки видимых недостатков развития, плоды освобожденные от плодных оболочек, перенесли в чашки Петри со свежим физиологическим раствором и изучали их с помощью бинокулярной лупы. Держа глазным пинцетом, плод исследовали от черепа до хвоста. При этом тщательно проверили наружное развитие головной части тела, туловище, верхние-нижние конечности, измерили длину роста (кранио-каудальный размер), развитие ушной раковины, глазных щелей, наружных половых органов. При таком визуальном осмотре обращали внимание на наличие уродств таких как: заячья губа, волчья пасть, анэнцефалия, гидроцефалия, косолапость, развитие кожных покровов, мышечной системы.

Проведенный осмотр показал отсутствие патологии развития плодов, т.е. отсутствие эмбриотоксического и тератогенного эффекта и о нормальном развитии потомства у животных контрольной группы.

Далее, у крыс первой группы, где беременные самки были инъецированы минимальной (терапевтической) – 0,03 мл/кг дозой препарата “Immunoparazitan-H” в течении беременности (20 дней), также не было обнаружено существенных изменений со стороны репродуктивных органов и нормально развитых плодов в количестве 7-9 помётов у каждой самки, при этом вес плода равнялся в среднем 4,970 гр против 4,740 гр (контроль). Соответствие количества желтых тел с плодами, доказало отсутствие пре- и постимплантационной смертности.

У крыс второй опытной группы, у которых была испытана максимальная доза – 0,3 мл/кг изучаемого препарата, было обнаружено жировое накопление в области репродуктивных органов (область двурогой матки, придатки), очень слабое материнско-плацентарное кровоснабжение, что привело к недоразвитию эмбрионов у 8 крыс и у 3 крыс непроизвольному выкидышу.

Для более полного выявления тератогенных свойств изучаемого препарата необходимо, кроме макроскопического исследования внешнего состояния плодов, исследовать их микроанатомическим методом на серии срезов и методом исследования костной системы. Для этого у животных контрольной группы и инъецированных минимальной дозой, после вскрытия их полости матки, часть извлеченных плодов, были погружены в жидкость Буэна, для осмотра развития внутренних органов, часть эмбрионов

погружались в 96⁰ этиловый спирт, которые освежались каждый 2 дня для фиксации. Через 2 недели из жидкости Буэна вынимали плод и делали девять поперечных разреза его тела для проверки состояния внутренних органов по методу Вильсона. При этом обращали внимание на топографию и состояние кровеносных сосудов. Затем поперечными разрезами в области сердца обследовали состояния легких (количество их долек) и органов брюшной полости. Извлекая пинцетом печень, обращали внимание на состояние диафрагмы, удаляя петли кишечника, рассматривали надпочечники, почки, мочеточники, мочевой пузырь. Далее, устанавливая пол плода, изучали топографию половых органов.

Проведенные исследования показали, что состояние внутренних органов у плодов, родившихся от контрольных крыс и самок, получавших препарат "Immunoparazitan-H" в терапевтической дозе соответствовали норме при отсутствии патологии.

В следующих сериях исследовании была изучена костная система плодов крыс по методу Даусона. У плодов фиксированных в этаноле были удалены внутренние органы и погружены в 1% раствор КОН для просветления мягких тканей. Далее следуя требованиям метода, после ряда проводок в соответствующих растворах окрашивали 1% раствором «красного ализарина». Через 3-5 суток окостеневшие участки скелета плода были окрашены в красно-фиолетовый цвет. В наших экспериментах не были обнаружены аномальные явления со стороны костно-скелетной системы.

Последняя серия опытов была посвящена изучению роста-развития в постнатальном периоде (второй этап исследования), где учитывали открытие глазных щелей, отлипание ушей, прорезывание зубов, сосательные, двигательные рефлексy, покрытие пушком кожных покровов, развитие наружных половых органов, мышечной системы и переход на дефинитивное питание. Было установлено, что все выше перечисленные показатели роста-развития крысят в постнатальном периоде соответствовали норме.

Таким образом, результаты исследований показали отсутствие эмбриотоксических и тератогенных свойств препарата "Immunoparazitan-H" в терапевтической дозе. В дозе препарата 10 раз превышающий терапевтический наблюдалось недоразвитие эмбрионов у 8 крыс из 40 и у 3 крыс непроизвольные выкидышы.

Выводы:

1. Препарат "Immunoparazitan-H" в терапевтической дозе не оказывает эмбриотоксическое и тератогенное действие у беременных крыс.
2. Препарат "Immunoparazitan-H" в дозе 10 раз превышающий терапевтический, оказывает эмбриотоксическое действие на 20% крыс.

Литература.

1. Инструкция по доклиническому испытанию безопасности фармакологических средств. Фармакологический комитет МЗ РУз. Ташкент, - 2000, - С.17-18.
2. Доклинические исследования лекарственных средств. Методические рекомендации. Государственный Фармакологический Центр МЗ Украины. Под редакцией чл.-кор. АМН Украины А.В. Стефанова. - Киев, - 2002, - С.121-145.
3. Biological evaluation of medical devices. Part 3. test for genotoxicity, csrcinogenicity and reproductive toxicity. International Standart. ISO.10993-3: 1992 (E).
4. И.П. Западнюк, В.И. Западнюк, Е.А. Захария. Лабораторные животные. - Киев: «Вища школа», - 1974. - С.303.

РЕФЕРАТ

**ИЗУЧЕНИЕ ЭМБРИОТОКСИЧЕСКИХ И ТЕРАТОГЕННЫХ СВОЙСТВ
ПРЕПАРАТА “IMMUNOPARAZITAN-H”****Закиров М.М., Набиева Н.М., Алиев Х.У.**

Было изучено эмбриотоксическое и тератогенное действие препарата “Immunoparazitan-H” в максимальной (0,3 мл/кг) и терапевтической (0,03 мл/кг) дозах при внутримышечном введении беременным крысам. Результаты исследований показали, что изучаемый препарат в терапевтической дозе не обладает эмбриотоксическим и тератогенным действием.

ХУЛОСА

**“IMMUNOPARAZITAN-H” ПРЕПАРАТИНИНГ ЭМБРИОТОКСИК ВА
ТЕРАТОГЕН ХОССАЛАРИНИ ЎРГАНИШИ****Закиров М.М., Набиева Н.М., Алиев Х.У.**

Ҳомиладор каламушларга “Immunoparazitan-H” препаратининг эмбриотоксик ва тератоген таъсири максимал (0,3 мл/кг) ва терапевтик (0,03 мл/кг) дозаларда мушак орасига юбориб ўрганилди. Тадқиқот натижалари, ўрганилаётган препарат терапевтик дозада эмбриотоксик ва тератоген таъсирга эга эмаслигини кўрсатди.

SUMMARY

**A STUDY OF EMBRYO TOXIC AND TERATOGENIC PROPRIETIES OF THE DRUG
“IMMUNOPARAZITAN-H”****Zakirov M.M., Nabieva N.M., Aliev H.U.**

During of pregnancy rats have been studied of embryo toxic and teratogenic effects of the drug “Immunoparazitan-H” in maximal (0,3 ml/kg) and therapeutics (0,03 ml/kg) doses by intramuscular injection. The results of studies have showed that the drug “Immunoparazitan-H” not possessed embryo toxic and teratogenic effects in therapeutics doses.