

2(10) 2021

ISSN: 2181-0443

DOI: 10.24411/2181-0443

# RE-HEALTH JOURNAL



# re-health journal

Издаётся ежеквартально с 2019 года

Журнал зарегистрирован агентством информации и массовых коммуникаций при Администрации Президента Республики Узбекистан (№1297 от 10.06.2019 года). Журнал размещается в Научных электронных библиотеках (eLibrary.ru, CyberLeninka, GoogleScholar и UzSCI.uz).

## ГЛАВНЫЙ РЕДАКТОР

М. М. Мадазимов

## ЗАМ. ГЛАВНОГО РЕДАКТОРА

З. А. Кахаров

## ОТВЕТСТВЕННЫЙ СЕКРЕТАРЬ

А. Х. Абдурахимов

## КОРРЕКЦИЯ И ДИЗАЙН

Х. А. Усманов

## РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ

Т. С. Гусейнов (Россия) – д.м.н., профессор,  
академик РАН

С. Т. Шатманов (Киргизия) – д.м.н., профессор,  
академик

О. Ж. Узаков (Киргизия) – д.м.н., профессор

А. П. Надеев (Россия) – д.м.н., профессор

А. Н. Машак (Россия) – д.м.н., профессор

С. В. Ключкова (Россия) – д.м.н., профессор

Н. Т. Алексеева (Россия) – д.м.н., профессор

А. А. Воробьев (Россия) – д.м.н., профессор

Н. С. Мамасолиев (Узбекистан) – д.м.н.,  
профессор

Г. М. Ходжиматов (Узбекистан) – д.м.н.,  
профессор

А. Ш. Арзикулов (Узбекистан) – д.м.н.,  
профессор

У. М. Миршарипов (Узбекистан) – д.м.н.,  
профессор

З. А. Мамажонов (Узбекистан) – к.м.н., доцент

З. А. Эргашева (Узбекистан) – к.м.н., доцент

К. Ш. Сакибаев (Киргизия) – к.м.н., доцент

П. А. Елясин (Россия) – к.м.н., доцент

А. А. Бейсембаев (Киргизия) – к.м.н., доцент

Т. С. Абаева (Киргизия) – к.м.н., доцент

А. А. Сыдииков (Узбекистан) – д.м.н., доцент

Л. К. Рахманова (Узбекистан) – д.м.н., доцент

Ш. И. Рузиев (Узбекистан) – д.м.н., доцент

Л. Н. Хегай (Узбекистан) – к.м.н., доцент

С. А. Сайфуллаева (Узбекистан) – д.м.н., с.н.с.

Г. Н. Маматхужаева (Узбекистан) – к.м.н.,  
доцент

З. А. Ниязова (Узбекистан) – PhD

Учредители: ООО «RE-HEALTH» и  
Андижанский государственный  
медицинский институт.  
Адрес издательства: 170127, г. Андижан,  
ул. Ю. Атабекова, 1.

Тел.: +998941010091, +998975829117  
Эл. почта: re-health@mail.ru  
Телеграмканал: t.me/re\_healthjournal  
Сайт: [www.re-health.uz](http://www.re-health.uz)

**ДОКЛИНИЧЕСКОЕ ИЗУЧЕНИЕ БЕЗОПАСНОСТИ ГЕЛЯ, СОДЕРЖАЩЕГО ЭКСТРАКТ  
CONVOLVULUS ARVENSIS**

*Хакимов Зиявуддин Зайнутдинович  
Рахманов Алишер Худайбердиевич  
Ташкентская медицинская академия  
Якубова Умида Бахтиёровна*

*Ургенчский филиал Ташкентской медицинской академии*

На половозрелых лабораторных животных (мыши, крысы, кролики) проведены доклинические токсикологические исследования геля содержащего экстракт *Convolvulus arvensis*. Установлено, что как при однократном, так и при многократном нанесении геля на кожу животных токсических воздействий не обнаружено. При этом статистически значимых изменений со стороны биохимических и гематологических показателей крови не выявлено.

**Ключевые слова:** гель, токсичность, ферменты, физиологические параметры.

**PRE-CLINICAL STUDY OF THE SAFETY OF GELS CONTAINING CONVULVULUS ARVENSIS  
EXTRACT**

A preclinical toxicological study of gels containing *Convolvulus arvensis* extract was carried out on sexually mature laboratory animals (mice, rats, rabbits). It was found that toxic effects were not found either with a single or multiple application of the gel to the skin of animals. At the same time, no statistically significant changes in the biochemical and hematological parameters of blood were revealed.

**Key words:** gel, toxicity, enzymes, physiological parameters.

**CONVOLVULUS ARVENSIS ЭКСТРАКТИ САҚЛОВЧИ ГЕЛНИНГ ХАВФСИЗЛИГИНИ  
КЛИНИК ОЛДИ ЎРГАНИШ**

*Convolvulus arvensis* экстракти сақловчи гелнинг клиник олди токсикологик тадқиқоти жинсий етилган лаборатория жониворларида (сичқон, каламуш, қуён) ўтказилди. Аниқландики, жониворлар терисига ҳам бир маротаба, ҳам кўп маротаба суритилганда захарли таъсири аниқланмади. Шу билан бирга, қонни гематологик ва биокимёвий кўрсаткичларида статистик аҳамиятли ўзгаришлар аниқланмади.

**Калит сўзлар:** гель, захарлилик, ферментлар, физиологик кўрсаткичлар.

**Актуальность.** Вьюнок полевой - *Convolvulus arvensis* L. является одним из самых распространенных сорных растений Средней Азии. Биологически активные вещества содержащихся в свежих листьях данного растения обладает прекрасным ранозаживляющим свойствам[7,8]. В экспериментах на животных показано, что сухой экстракт *Convolvulus arvensis* обладает отчетливой противовоспалительной активностью[9,10,11]. При этом данный экстракт обладает ярко выраженным антиоксидантным действием[6]. Последние годы в целях устранения системного действия нестероидных противовоспалительных средств используются лекарственные формы препаратов для местного применения[1,2,3,5]. Учитывая довольно широкую распространенность воспалительных заболеваний, в том числе асептического артрита

различного генеза, представляется важным разработать новое противовоспалительное средство для местного применения на основе растительных средств, обладающих противовоспалительным действием. При этом решающим фактором является не только высокая фармакологическая активность, но и безвредность препарата.

**Цель исследования.** Для получения результатов определяющих степень безопасности и риска клинического применения геля, разработанной на основе экстракта *Convolvulus arvensis*, были проведены доклинические токсикологические исследования.

**Материалы и методы исследования.** Все исследования проводили на здоровых половозрелых животных, прошедших карантин не менее 12-14 дней. Токсикологические исследования 5% геля, содержащего экстракт *Convolvulus arvensis* проводилась в лаборатории МНИЛ ТМА на основании нормативных и методических документов Государственной системы Республики Узбекистан с учетом требований Европейской конвенции по защите позвоночных животных, используемых для экспериментальных исследований или в иных научных целях (ETS № 123, Страсбург, 1986 г.), требований Национального руководства по содержанию и использованию лабораторных животных. Были использованы половозрелые мыши обоего пола (n=24, массой тела 20-24 г), половозрелые белые крысы обоего пола (n=100, массой тела 140-150 г) и кролики (n=12, массой тела 2,0-2,6 кг). Оценка острой токсичности осуществляли путем однократного нанесения на поверхность кожи очищенной шерсти спины 5% геля содержащего экстракт *Convolvulus arvensis* в дозе 1000; 2000 и 3000 мг/кг с размеров 2x2 см у мышей, 4x4 см у крыс. За общим состоянием лабораторных животных наблюдение велось ежечасно в течение первых суток, и один раз в сутки в последующие 13 дней эксперимента (общий срок наблюдения 14 суток). Аллергизирующие свойства 5% геля содержащего экстракт *Convolvulus arvensis* изучали на белых крысах и кроликах методом накожной аппликации и конъюнктивальной пробы [4]. В опытах по изучению субхронической токсичности изучаемый 5% гель содержащий экстракт *Convolvulus arvensis* наносили на очищенную поверхность спины крыс одной группе однократно, а другим группам двух и трехкратно в дозе 20 мг/см<sup>2</sup> ежедневно в течение 30 дней. Животным контрольной группы (группа сравнения) наносили гель без содержания препарата (плацебо). До начала исследования и в течении всего эксперимента (острый и субхронический опыт) после ежедневного нанесения изучаемого средства регистрировались клинические признаки возможной интоксикации: общее состояние животных, потребление корма и воды, изменение массы тела (каждые три дня), особенности их поведения, интенсивность и характер двигательной активности, координация движений, реакция на внешние раздражители, частота и глубина дыхательных движений, состояние шерстного и кожного покрова, окраска слизистых оболочек, положение хвоста, количества и вид фекальных масс. Во время всего эксперимента все лабораторные животные содержались в стандартных условиях вивария и находились на полноценном лабораторном пищевом рационе при свободном доступе к воде. Через сутки после последней процедуры у животных всех групп брали кровь из хвостовой вены и определяли формулу показателей крови на гематологическом анализаторе BC-3000 (Mindray, Китай). Затем под легким наркозом крыс путем одномоментной декапитации собирали кровь для биохимических исследований, а внутренние органы после макроскопического исследования фиксировали в 12% растворе формалина для морфологических исследований. В сыворотке крови определяли активность аспаратаминотранс-феразы (AsAT),

аланинамино-трансферазы (АлАТ), щелочную фосфатазу (АLP) и гамма-глутамилтрансферазы (GGT); содержание глюкозы (Glucosa), холестерина (Chol), общего белка (TP), альбумина (Albumin), общего билирубина (Tbil) (наборы реактивов фирмы CYPRESS Diagnostics, Бельгия) на биохимическом анализаторе BA-88A (Mindray, Китай).

Полученные результаты подвергали статистической обработке с использованием стандартного пакета программ Biostat 2009 по общеизвестным методам вариационной статистики с оценкой значимости показателей ( $M \pm m$ ) и различий рассматриваемых выборок по t-критерию Стьюдента. Различия в сравниваемых группах считались достоверными при уровне значимости 95% ( $p < 0,05$ ).

**Результаты исследований.** Результаты проведенных экспериментальных исследований показали, что после нанесения на поверхность очищенной кожи даже в дозе 3000 мг/кг на животного 5% геля содержащего экстракт *Convolvulus arvensis* признаков интоксикации у животных не отмечалось. В связи с отсутствием падежа подопытных животных, рассчитать  $LD_{50}$  (средне-смертельную дозу) не представилось возможным. Полученные данные экспериментальных исследований по изучению острой токсичности позволили отнести изученный гель содержащий экстракт *Convolvulus arvensis* к относительно безвредным лекарственным средствам. Изучение местного действия 5%-го геля содержащего экстракт *Convolvulus arvensis* на кожные покровы и слизистую оболочку глаз, а также способность проникать через неповрежденную кожу проводилось на белых крысах и кроликах. Гель содержащий экстракт *Convolvulus arvensis* наносили на кожу экспериментальных животных из расчета 20 мг/см<sup>2</sup>. Реакция кожи регистрировалась по окончании 4-х часовой экспозиции крыс, через 1 и 16 часов после однократной аппликации. Установлено, что изучаемый гель содержащий экстракт *Convolvulus arvensis* не вызывает раздражения кожи. Изучена токсичность при многократном нанесении на кожу белых крыс, получавших 20 мг/см<sup>2</sup> накожных аппликаций 5% геля содержащего экстракт *Convolvulus arvensis*. Установлено, что в течение всего эксперимента гибели животных и клинических признаков интоксикации не наблюдалось.

Следовательно, сделать вывод, что исследованный гель содержащий экстракт *Convolvulus arvensis* не обладает раздражающим действием на кожу при многократном использовании.

Для выявления кожно-резорбтивного действия препарата белых мышей и белых крыс фиксировали в специальных стаканах, хвосты подопытных животных обрабатывали слоем геля содержащего экстракт *Convolvulus arvensis* на 4 часа. После окончания эксперимента хвост обмывали водой с мылом. В течение 3 недель наблюдения за экспериментальными животными признаков интоксикации и их гибели не отмечено. В конъюнктивальный мешок левого глаза кроликов однократно вносили 10 мг геля содержащего экстракт *Convolvulus arvensis*, а правый глаз служил контролем.

Под влиянием препарата через две минуты отмечалась легкая гиперемия, слезотечение, через 3-4 минуты явления раздражения полностью исчезали.

В ходе исследований в субхроническом эксперименте между животными, получавшими различные дозы исследуемого препарата, и контрольными животными, получавшими плацебо, статистически значимых различий по массе тела и ее приросту не было выявлено (таблица 1).

Таблица 1

## Вес животных в динамике

Группы животных	Вес животных, г (препарат)			
	Контроль (плацебо)	5% гель экстракта <i>Convolvulus arvensis</i>		
		однократно	двукратно	трехкратно
Исходный вес крыс	145,7 ± 1,8	149,3 ± 1,9	148,0 ± 2,0	150,2 ± 2,0
Вес через 30 дней	179,0 ± 2,7*	181,0 ± 3,2*	181,3 ± 3,1*	184,3 ± 2,6*

Примечание: \*-статически значимые различия по сравнению с исходным.

Таблица 2

## Масса внутренних органов

Органы	Масса внутренних органов (препарат)			
	Контроль (плацебо)	5% гель экстракта <i>Convolvulus arvensis</i>		
		однократно	Двукратно	трехкратно
Печень, г	<u>5,19±0,20</u> 2,91±0,13	<u>5,22±0,22</u> 2,88±0,11	<u>5,41±0,29</u> 2,97±0,12	<u>5,50±0,22</u> 2,99±0,08
Почки, г	<u>1,29±0,03</u> 0,72±0,02	<u>1,31±0,06</u> 0,73±0,04	<u>1,39±0,04</u> 0,76±0,02	<u>1,30±0,03</u> 0,70±0,01
Селезенка, г	<u>1,21±0,03</u> 0,67±0,02	<u>1,32±0,10</u> 0,73±0,06	<u>1,27±0,05</u> 0,70±0,03	<u>1,12±0,03</u> 0,65±0,01
Желудок, г	<u>1,85±0,05</u> 1,13±0,02	<u>1,88±0,05</u> 1,18±0,01	<u>1,87±0,04</u> 1,17±0,02	<u>1,89±0,07</u> 1,20±0,01
Сердца, г	<u>0,80±0,02</u> 0,45±0,02	<u>0,78±0,02</u> 0,43±0,02	<u>0,80±0,02</u> 0,44±0,01	<u>0,76±0,02</u> 0,43±0,01
Легких, г	<u>1,52±0,07</u> 0,84±0,04	<u>1,35±0,07</u> 0,75±0,05	<u>1,44±0,05</u> 0,79±0,03	<u>1,53±0,04</u> 0,83±0,03
Мозг, г	<u>1,60±0,04</u> 0,89±0,03	<u>1,53±0,07</u> 0,85±0,04	<u>1,59±0,04</u> 0,87±0,03	<u>1,55±0,04</u> 0,82±0,02

Примечание: в числителе абсолютный, а в знаменателе относительный вес органов.

Как видно из данных таблицы 2, статистически значимых различий по абсолютной и относительной массе внутренних органов между группами животных, нанесенных различные дозы опытных образцов геля содержащего экстракт *Convolvulus*

argensis, по сравнению с контрольными животными (плацебо), в ходе исследования не отмечалось. Результаты гематологических исследований показали, что у крыс после нанесения препарата не выявлено токсических эффектов в отношении системы крови. После длительной обработки гелем содержащего экстракт *Convolvulus argensis* у лабораторных животных не наблюдались выраженные изменения биохимических показателей сыворотки крови, которые могли бы свидетельствовать о токсических изменениях внутренних органов (таблица 3).

Таблица 3

**Некоторые биохимические показатели крови при исследовании субхронической токсичности геля содержащего экстракт *Convolvulus argensis***

Показатели	Группы			
	Контроль (плацебо)	5% гель экстракта <i>Convolvulus argensis</i>		
		однократно	Двукратно	трехкратно
АлАТ, Ед/л	69,65±7,74	65,81±5,60	73,11±3,59	61,91±4,29
АсАТ, Ед/л	109,17±10,51	100,16±9,11	93,50±10,09	97,67±8,19
ALP, Ед/л	317,00±29,38	312,20±24,92	324,38±31,12	375,15±25,72
GGT, Ед/л	2,67±0,48	2,33±0,41	3,00±0,43	3,17±,46
Tbil, мкмоль/л	20,52±1,33	23,61±1,59	19,51±1,54	20,18±2,09
Chol, мг/дл	58,65±5,38	62,93±4,85	59,01±4,86	56,33±5,06
Glucosa, ммоль/л	5,02±0,48	5,62±0,43	4,92±0,49	5,92±0,63
TP, г/л	87,78±6,51	89,05±6,64	83,93±5,58	87,51±8,09
Albumin, г/л	45,48±4,05	46,28±4,12	39,40±4,04	45,41±5,58

При визуальном осмотре внешнего состояния тела, проведении макроскопического патолого-анатомического исследования внутренних поверхностей и проходов, полости черепа, грудной, брюшной и тазовой полостей с находящимися в них органами и тканями, шеи с органами и тканями, а также в месте нанесения геля содержащего экстракт *Convolvulus argensis* морфологических признаков отклонений от общепринятой нормы, связанных с действием исследуемого препарата, выявлено не было. Результаты полученные в остром опыте по изучению действия геля содержащего экстракт *Convolvulus argensis* на трех видах лабораторных животных обоего пола: мышах, крысах, и кроликах – позволило установить, что препарат не вызывает

токсических изменений в важнейших органах, не проявляет местно-раздражающего и алергизирующего действия.

На основании результатов собственных исследований установлено, что гель содержащий экстракт *Convolvulus arvensis* не оказывает отрицательного воздействия на состояние здоровья животных, не оказывает местно раздражающего действия на кожу и слизистые оболочки. Полученные результаты проведенных экспериментальных исследований свидетельствуют об отсутствии у геля содержащего экстракт *Convolvulus arvensis* патоморфологических эффектов, указывающих на наличие хронической токсичности.

#### **Выводы.**

1. Гель содержащий экстракт *Convolvulus arvensis* относится к числу малотоксичных средств.

2. Длительное накожное применение не оказывало отрицательного действия на рост и развитие у экспериментальных животных.

3. Судя по данным биохимических и гематологических исследований гель содержащий экстракт *Convolvulus arvensis* как при однократном, так и при повторном нанесении не оказывает статистически значимых изменений со стороны внутренних органов.

#### **ЛИТЕРАТУРА:**

1. Иванова Е.А., Матюшкин А.И., Воронина Т.А. Влияние гемонтана в лекарственной форме для наружного применения на вызванной полным адьювантом Фрейнда воспалительный процесс у крыс // Экспериментальная и клиническая фармакология, -2019,-Том 82,№4.- С.23-27.
2. Какоркин П.А., Козин С.В., Раменская Г.В., Павлова Л.А. Дерматотропная активность водного извлечения из побегов караны гривастой на модели атопического контактного дерматита// Экспериментальная и клиническая фармакология.-2018.-Том 81,№3.- С.28-33.
3. Мавлянова Ш.З., Убайдуллаева З.А., Файзуллаева Н.С. и др. Применение нового фитопрепарата наружного действия при экспериментальном контактом аллергическом дерматите // Медицинский журнал Узбекистана.-2019.- №2.-С.99-102.
4. Миронов А.Н. Руководство по проведению доклинических исследований лекарственных средств// Часть первая.-М.: Гриф и К, -2012. - 944с.
5. Федосов П.А., Николаевский В.А., Чернов Ю.Н. и др. Современные подходы к выбору ранозаживляющих средств// Экспериментальная и клиническая фармакология.-2018.-Том 81,№4.- С.41-48.
6. Хакимов З.З., Мирзохидов Х.А., Цой И.В., Мусаев У.Н. Влияние экстракта *Convolvulus arvensis* на интенсивность процессов перекисного окисления липидов при остром токсическом гепатите// Журнал теоритической и клинической медицины.-2007.-№2.-С.13-14.
7. Ходжиматов К.Х., Апросиди Г.С., Ходжиматов А.К. Дикорастущие целебные растения Средней Азии.-Ташкент.-1995.-112 с.
8. Холматов Х.Х., Хабилов З.Х., Оллимхужаев Н.З. Ўзбекистоннинг шифобахш ўсимликлари.-Ташкент.-1991.-206 б.
9. Юлдашева Ш.А., Хакимов З.З. Исследование противовоспалительной активности и токсичности препарата ХТМ// ЛІКАРСЬКА СПРАВА. -КИІВ "ЗДОРОВ'Я".-2000.-№6.-С.41-44.
10. Юлдашева Ш.А., Хакимов З.З. Раджапова Ш.Д. Некоторые стороны механизма противовоспалительного действия сухого экстракта, полученного из растения *Convolvulus arvensis*// Химия природных соединений. -Ташкент.-2000.- Спец.выпуск.-С.128-129.
11. Khakimov Z.Z., Yuldasheva Sh.A., Mirzakhidov A.Kh., Musaev U.N. Anti-inflammatory activity of dry extract of the plant *Convolvulus arvensis* L.// Third international symposium on the chemistry of natural compounds (SCNC).- Bukhara-Uzbekistan, 1998.-p.102.