

и военного времени // Актуальные проблемы военной и экстремальной медицины: материалы V Междунар. науч.-практ. конф., г. Гомель, 22–26 мая 2017 г. – Гомель: ГомГМУ, 2017.

3. Безопасность жизнедеятельности : учебник / П. Л. Колесниченко [и др.]. – М. : ГЭОТАР-Медиа, 2017. – 544 с. : ил.

4. Медицина катастроф : учебник / под ред. П. Л. Колесниченко. – 2-е изд., испр. и доп. – М. : ГЭОТАР-Медиа, 2025 – 464 с.

УДК: 615.322: 615.28

**А. Е. Суханов, Е. Д. Кубасова, И. А. Крылов, Д. В. Незговоров, М. Е. Перевезенцев,
К. А. Пантюхова, Р. В. Кубасов**

Федеральное государственное бюджетное учреждение образование «Северный государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Архангельск, Российская Федерация

**ИЗУЧЕНИЕ ТОКСИЧНОСТИ АКТИВНЫХ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИХ
СУБСТАНЦИЙ НАТРИЯ УСНИНАТА И НАТРИЯ АЛЬГИНАТА,
ОБЛАДАЮЩИХ АНТИМИКРОБНЫМИ
И РЕПАРАТИВНЫМИ СВОЙСТВАМИ**

Введение

Отечественная медицина, с целью компенсации дефицита лекарственных препаратов, образовавшегося в результате беспрецедентного экономического санкционного давления со стороны других государств, нуждается в развитии собственной фармацевтической промышленности. Для успешного решения этой проблемы крайне важны поиск и разработка оригинальных, эффективных лекарственных препаратов, в том числе на основе местных природных источников. Среди них очень одним из востребованных являются группы лекарств, обладающих репаративной и антимикробной активностью. Фармакологическая основа этих лекарств очень разнообразная. В последнее время представляет интерес в создании и апробации препаратов на основе кислоты усниновой и ее дериватов, кислоты альгиновой и ее дериватов в качестве антимикробных и ранозаживляющих компонентов в дермальных лекарственных формах [1, 2]. Для их запуска в производство, в соответствии с регламентом, необходима тщательная оценка эффективности, безопасности использования, последующие маркетинговые и экономические расчеты. Они требуют немалых, продолжительных исследований [3]. Токсичность – характеристика фармакологического вещества или лекарственного препарата, выражающая его способность вызывать гибель животных при его введении. Необходимость изучения токсичности обусловлена определением переносимых, токсических и летальных доз фармакологического вещества и причин наступления гибели животных с анализом клинической картины интоксикации.

Цель

Оценка «острой» и «хронической» токсичности активных фармацевтических субстанций кислоты усниновой и кислоты альгиновой для определения соответствующих дозировок, которые в дальнейшем могут использоваться в производственном фармацевтическом цикле.

Материалы и методы исследования

Определение «острой» и «хронической» токсичности активных фармацевтических субстанций кислоты усниновой (в форме натрия уснината в воде очищенной) и кислоты

альгиновой (в форме натрия альгината в воде очищенной) осуществлено с помощью перорального введения крысам обоих полов в объеме 2 мл раствора натрия уснината и 2 мл натрия альгината в воде очищенной (раздельно). На каждый уровень концентрации задействовано по 10 особей. Для натрия уснината испытаны 0,1% и 0,5% растворы, для натрия альгината приготавливали 0,5% и 1,0% растворы. Для оценки острой токсичности каждой особи крысы ежедневно, однократно, внутривентриально, при помощи желудочного зонда вводили испытуемый препарат на протяжении 14 дней. Для оценки хронической токсичности длительность эксперимента составила 30 суток.

Результаты и их обсуждение

Проведены доклинические исследования по изучению «острой» и «хронической» токсичности активных фармацевтических субстанций натрия уснината и натрия альгината в диапазонах концентраций: для натрия альгината. Были приготовлены 2 раствора с концентрациями 0,5% – 1 л или 5 г/л и 1% – 1 л или 10 г/л. Перорально крысам вводилось 20 мг/2 мл или 10 мг/мл и 10 мл/2 мл или 5 мг/мл (соответственно).

На все уровнях концентраций растворы натрия альгината не проявляли «острой» и «хронической» токсичности» при пероральном введении лабораторным крысам в указанные сроки: для «острой» токсичности – первые 14 дней эксперимента, для «хронической» токсичности – с 15 по 30 день эксперимента в объеме 2 мл раствора перорально однократно в сутки.

Согласно химической базе данных «PubChem» по адресу <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/5102882#section=Non-Human-Toxicity-Excerpts> и литературным источникам Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives; WHO Food Additive Series 30: Toxicological evaluation of ceratin food additives and naturally occurring toxicants: Alginic acid and its ammonium, calcium, potassium, and sodium salts (1993). Available from, as of July 13, 2006: по адресу <https://www.inchem.org/documents/jecfa/jecmono/v30je10.htm> ЛД50 для натрия альгината для крыс при пероральном введении составляет более 5000 мг на кг веса тела лабораторной крысы. С учетом фактического усредненного веса лабораторной крысы в 350 г ЛД50 для натрия альгианта составляет при пероральном приеме не менее 1750 мг на особь в 350 г. При самом высоком значении применяемого раствора натрия альгината в 200 мг/мл вводимая перорально доза является 400 мг в 2 мл раствора. Следовательно, натрия альгинат относится к 4 классу опасности – малоопасные вещества (приложение А).

Для субстанции натрия уснината приготавливались растворы в диапазонах концентраций 0,1%, 0,5%.

Согласно химической базе данных «PubChem» по адресу <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/23688959> в карточке вещества отмечена соответствующей пиктограммой – раздражитель, вызывает токсические проявления при накожном нанесении, проглатывании и вдыхании паров. Параметры токсичности представлены на странице <https://echa.europa.eu/information-on-chemicals/cl-inventory-database/-/discli/details/110743>. Однако минимальные уровни концентраций растворов натрия уснината, вызывающие первые признаки токсичности, не обозначены в соответствующих базах данных. Изначально старт исследований проводился с самых низких уровней концентраций 0,1% и 0,5% растворы. При пероральном введении лабораторным крысам раствора натрия уснината с концентрацией 0,1% отмечаются локальные зоны выпадения шерсти, начиная с 28 суток (практически на конец эксперимента) приема у 1 самца в эксперименте. При пероральном введении лабораторным крысам раствора натрия уснината с концентрацией 0,5% отмечаются локальные зоны выпадения шерсти, начиная с 13 суток приема у 1 самца и у 1 самки на 15 сутки эксперимента. В целом локальное выпадение шерсти у лабораторных крыс при введении перорально 0,5% раствора натрия уснината было отмечено у 7 животных из 10.

Заявленный диапазон концентраций натрия альгината для проведения экспериментальной оценки токсического профиля различных уровней концентраций натрия альгината 20 мг/мл – 40 мг/мл – 60 мг/мл – 80 мг/мл – 100 мг/мл – 120 мг/мл – 140 мг/мл – 160 мг/мл – 180 мг/мл – 200 мг/мл. При приготовлении растворов натрия альгината с концентрациями выше 10 мг/мл происходило загустевание растворов натрия альгината и превращение его в студни, что исключает возможность введение растворов натрия альгината через канюлю перорально лабораторным крысам из-за высокой вязкости.

Доклинические исследования по изучению «острой» и «хронической» токсичности геля с двумя активными компонентами (натрия альгинатом и натрия уснинатом) при пероральном введении крысам в дозе 2 мл раствора и 2 мл геля, по изучению антибактериальной, противовоспалительной и ранозаживляющей активностям раствора и геля на моделях плоскостных ран у лабораторных крыс будут продолжены до мая 2025 года.

Изучение фармакокинетических и фармакодинамических параметров для препаратов местного кожного действия не проводится, т.к. они не обладают общим резорбтивным действием. Для препаратов местного действия не всегда изучаются фармакокинетика и фармакодинамика. Для таких препаратов, действующих без всасывания в системный кровоток, не применим способ определения биоэквивалентности, основанный на измерении в системном кровотоке. При этом, если системное воздействие, вызванное лекарственными препаратами для местного применения и местного действия, влечёт за собой риск системных побочных реакций, системное воздействие необходимо определять. Для этого проводятся доклинические токсикологические исследования. Также в качестве альтернативы клиническим испытаниям для препаратов местного действия могут рассматриваться фармакодинамические исследования, исследования местной доступности или исследования *in vitro*.

Выводы

Активная фармацевтическая субстанция натрия уснината прошла тестирование на предмет «острой» и «хронической» токсичности на лабораторных крысах в рамках доклинических исследований. При пероральном введении лабораторным крысам раствора натрия уснината с концентрацией 0,1% отмечаются локальные зоны выпадения шерсти, начиная с 28 суток (практически на конец эксперимента) приема у 1 самца в эксперименте. При пероральном введении лабораторным крысам раствора натрия уснината с концентрацией 0,5% отмечаются локальные зоны выпадения шерсти, начиная с 13 суток приема у 1 самца и у 1 самки на 15 сутки эксперимента. В целом локальное выпадение шерсти у лабораторных крыс при введении перорально 0,5% раствора натрия уснината было отмечено у 7 животных из 10. Установлена максимальная концентрация натрия уснината в водном растворе для перорального использования, не оказывающая «острого» и «хронического» токсического влияния на лабораторных крысах – 0,1% водный раствор. Водные растворы натрия альгината не оказывают токсического эффекта при пероральном применении на лабораторных крысах.

СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННОЙ ЛИТЕРАТУРЫ

1. Alahmadi A. A. Usnic acid biological activity: history, evaluation and usage / A. A. Alahmadi // *Int J Basic Clin Pharmacol.* – 2017. – Vol. 6. – P. 2752–2759. DOI: 10.18203/2319-2003.ijbcp20175072.
2. Pompilio A. et al. Antimicrobial and antibiofilm activity of secondary metabolites of lichens against methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* strains from cystic fibrosis patients / A. Pompilio et al. // *Future Microbiol.* – 2013. – Vol. 8(2). – P. 281–292 DOI: 10.2217/fmb.12.142.
3. Руководство по проведению доклинических исследований лекарственных средств. Ч.1. – М. : Гриф и К, 2012. – 944 с.